FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966 n°

THÈSE

553

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Bernard GUY-GRAND
né le 26 mars 1936 à Paris
Interne des Hôpitaux de Paris.

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA REPRISE DE DIURESE DES NEPHROPATHIES TUBULO-INTERSTITIELLES AIGUES

Effet sur le pH urinaire d'une perfusion de Sulfate neutre de Sodium

---

Président : Mr. H. BOUR, Professeur

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966 n°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Bernard GUY-GRAND
né le 26 mars 1936 à Paris
Interne des Hôpitaux de Paris.

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA REPRISE DE DIURESE DES NEPHROPATHIES TUBULO-INTERSTITIELLES AIGUES

Effet sur le pH urinaire d'une perfusion de Sulfate neutre de Sodium

---

Président : Mr. H. BOUR, Professeur

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544324_0083

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) / RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) / ROUCAYROL (J.-Cl.) / SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.) / TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Laribolsière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque. Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur H. BOUR
Professeur à la Faculté de Médecine
Médecin des Hôpitaux de Paris

qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse et nous a fait le grand honneur de nous accueillir dans son service.

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance et la marque de notre fidèle attachement.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur le Docteur M. LEGRAIN
Médecin des Hôpitaux de Paris
Directeur de Recherche à l'I.N.S.E.R.M.

qu'il veuille bien trouver dans ce modeste travail effectué sous sa bienveillante autorité le témoignage de ma gratitude pour tout ce qu'il m'a appris et de ma grande admiration pour l'Homme, le Médecin et le Chercheur.

A Tous mes Maîtres au cours de l'Internat

Monsieur le Docteur J.A. LIEVRE

Monsieur le Docteur A. MATHIVAT

Monsieur le Professeur P. CASTAIGNE

Monsieur le Professeur J. BOUSSER

Monsieur le Professeur G. BILSKI-PASQUIER

Monsieur le Professeur F. SIGUIER

Monsieur le Professeur Ag. P. GODEAU

Monsieur le Docteur M. MORIN

A Madame RAYMOND

A Mademoiselle M.G. BLAIZOT

en les remerciant de l'aide dévouée qu'elles nous ont apportée dans la réalisation de ce travail.

INTRODUCTION

La conception physiopathologique de l'insuffisance rénale aigüe des néphropathies tubulo-interstitielles réversibles a subi au cours des dix dernières années d'importantes modifications.

A la suite des travaux cliniques et anatomiques de LUCKE (26) et de BYWATERS (8), puis d'OLIVER et MAC DOWEL (31), les anomalies urinaires qui marquent la reprise de la diurèse furent interprétées, après BULL, JOEKES et LOWE (7), comme la conséquence de lésions tubulaires anatomiques d'origine ischémique. Le terme de "nécrose tubulaire aigüe" employé dans la littérature anglo-saxone en est encore le témoin. Ainsi, la polyurie fréquemment observée à ce stade, l'isosthénurie, les fortes éliminations d'électrolytes, la fuite potassique, l'excrétion d'ions H^+ insuffisante à corriger ou à empêcher la constitution d'une acidose métabolique furent interprétées principalement comme la conséquence d'un déséquilibre glomérulo-tubulaire majeur, à une période correspondant : " à la reprise partielle ..... de la filtration glomérulaire alors que la fonction tubulaire est encore très faible" (ELKINTON,13).

Cependant, assez rapidement, cette interprétation devait être battue en brèche. En effet, à la lumière des progrès accomplis par la physiologie rénale dans le domaine de l'excrétion de l'eau et des électrolytes ainsi que dans la connaissance des processus d'acidification de l'urine, PLATT (33) d'abord puis BRICKER et Coll. (4) montraient, à propos de l'insuffisance rénale chronique,

que la plupart des altérations fonctionnelles apparentes au cours de cette affection pouvaient être rapportées à la diminution de la population néphronique et aux modifications des milieux biologiques qui en sont la conséquence plutôt qu'à des altérations structurelles des néphrons restants.

Il était tentant, dès lors, d'essayer de vérifier cette théorie, connue sous le nom de théorie dite "néphron sain", dans l'insuffisance rénale aigüe.

Les études de MERRILL (16,28) en 1955, puis de BULL (6), de MERONEY (27), qui interprétèrent la polyurie, l'isosthénurie et les fortes éliminations d'électrolytes comme la conséquence d'une charge osmotique importante offerte à un nombre réduit de néphrons, apportent de solides arguments à cette thèse. Il en va de même de la constatation très exceptionnelle de déficits tubulaires portant sur la réabsorption du glucose et des amino-acides (25). Les lésions anatomiques constatées par RICHET (37) ou par BRUN (5bis) sur biopsie rénale vont dans le même sens : les altérations tubulaires nécrotiques sont très souvent discrètes, du moins en microscopie optique, et avaient été surestimées par les premières études nécropsiques.

Les analyses récentes du contrôle de l'équilibre acido-basique à la reprise de la diurèse des néphropathies tubulo-interstitielles aigües, faites par DE LUNA et Coll. (11), LEGRAIN et Coll. (21,22,23) tendent à démontrer que sur ce plan, pourtant strictement du domaine tubulaire, il n'existe pas non plus d'atteinte intrinsèque des fonctions tubulaires, mais seulement un déficit global, imputable à la réduction du nombre des néphrons chargés de faire face à une situation métabolique pathologique. Certains vont même jusqu'à discuter à ce propos la validité du concept de tubulopathie (11).

En effet, dans plusieurs publications, LEGRAIN et Coll. (21,23) ont montré que, si l'excrétion rénale des ions H^+ est en valeur absolue fort réduite si on la compare à celle du sujet sain, le rapport $\frac{\text{débit urinaire des ions } H^+}{\text{clearance de la créatinine}}$, qui évalue l'excrétion acide par millilitre de filtrat et en quelque sorte le travail d'acidification par néphron, est par contre fortement élevé, d'autant plus que la fonction rénale est plus touchée ; des chiffres de 2 à 4 µEq pour un millilitre de filtrat peuvent ainsi être atteints, dépassant de beaucoup les valeurs notées chez le sujet sain soumis à une charge acide ou au cours de l'insuffisance rénale chronique (14). Il est clairement démontré que ces faits sont imputables aux grandes quantités de phosphates, anions tampons accepteurs de protons, délivrées aux tubules fonctionnels du fait de l'hyperphosphorémie présente à la phase initiale de la reprise de la diurèse (22).

Poussant plus loin l'analyse, LEGRAIN, FOURNET et PIGNARD (24) ont également prouvé que la perfusion de phosphate de sodium était suivie, dans la même situation pathologique et quel que soit l'état de l'équilibre acido-basique, d'une réponse de type normal, c'est à dire d'un accroissement considérable et, semble-t-il, sans limite de l'excrétion des ions H^+ sous forme d'acidité titrable. Ainsi, comme chez l'homme normal et le chien (32), l'acidité titrable excrétée lors de la reprise de la diurèse est proportionnelle au taux d'excrétion des phosphates. On peut dans ces conditions affirmer l'absence d'un déficit de sécrétion des ions H^+.

Par contre, il est frappant de constater que le pH urinaire de ces malades est franchement anormal :

- acide, généralement autour de 6, il est constamment supérieur, compte tenu de l'acidose, au pH des sujets sains soumis à une charge acide comparable ou des insuffisants rénaux chroniques.

- Lorsqu'on réalise une charge importante en chlorure d'ammonium il est susceptible de s'abaisser (22) mais il n'atteint que très rarement les minima physiologiques (39) voisins de 4,8

Cette double anomalie du pH suggère l'existence d'un déficit du gradient de concentration en ions H^+ libres entre la cellule tubulaire et l'urine, gradient qui, ainsi que le notait SCHWARTZ (40) est un des facteurs limitant l'excrétion acide. Ainsi, les néphropathies tubulo-interstitielles aigües se comporteraient en ce qui concerne le pH comme certaines tubulopathies chroniques congénitales (14,36,38, 41,42) au cours desquelles d'ailleurs la réponse à la perfusion de phosphate est du même type (36,38).

Notre étude à pour but d'éclaircir ce point et d'essayer de démontrer qu'à la phase de reprise de la diurèse des tubulopathies aigües le maintien d'un pH élevé en dépit d'une acidose métabolique est principalement la conséquence de la réduction néphronique, des conditions métaboliques particulières et de la composition de l'urine mais ne relève pas d'une incapacité organique de la cellule tubulaire à établir un fort gradient d'ions H^+ libres entre l'urine et le milieu intra-cellulaire.

- - - - - - - -

MOYENS D'ETUDE

Lorsque chez l'homme normal ou le chien on stimule par un moyen quelconque la réabsorption sodée, on augmente l'excrétion acide (acidité titrable et ammoniaque) et l'on abaisse le pH urinaire, même en l'absence d'acidose métabolique plasmatique. C'est ce qui ressort des études de SCHWARTZ et Coll. (40) chez le chein , d'EPSTEIN chez l'homme en orthostatisme (15), de LAUSON et THOMPSON chez l'animal après striction de l'artère rénale et diminution de filtration glomérulaire (20).

BANK et SCHWARTZ (2) ont montré que dans ces conditions de réabsorption sodée maximale, obtenues chez le chien par un régime sans chlorure de sodium et authentifiées par des chloruries négligeables de l'ordre de 2 à 3 µEq/minute, une perfusion de phosphate de sodium porte l'excrétion de l'acidité titrable à des taux voisins de l'acidité théorique maxima et permet un abaissement du pH urinaire. Ce résultat est accentué si, à la suite de la perfusion phosphatée, on perfuse du sulfate ou du ferrocyanate de sodium, le pH atteignant alors des valeurs limites de 4,6 à 4,8 ; il est réduit ou aboli si l'on perfuse du chlorure ou du thiocyanate de sodium.

Le mécanisme proposé pour expliquer l'action sur l'excrétion acide des différents anions liés au sodium est double :

- d'une part l'anion phosphate est, au pH de l'urine, un anion tampon (pK'_2 6,8) donc accepteur d'ions H^+, l'augmentation de son taux dans l'urine tubulaire permet d'éliminer, toutes choses égales d'ailleurs, une plus grande quantité d'ions H^+ sous forme d'acidité titrable.

- d'autre part la perméabilité de la membrane cellulaire vis à vis de l'anion lié au sodium est un facteur déterminant du gradient de potentiel entre la cellule et la lumière tubulaire.

Que l'excrétion des ions H^+ relève d'un mécanisme passif de simple diffusion dans un gradient électrique, d'une excrétion active par échange avec les ions Na^+ ou d'une excrétion sans échange ne modifie pas le fait que toute augmentation du gradient trans-tubulaire entraine une élimination accrue d'ions H^+ (9)

Or ce gradient électrique trans-membranaire créé par la réabsorption active du sodium tend à être détruit par la réabsorption, active ou passive, de l'anion lié au sodium; pour un même nombre d'ions Na^+ réabsorbés par unité de temps, le gradient électrique sera d'autant plus grand que l'anion est moins diffusible.

Il s'agit là d'un mécanisme physiologique très général démontré depuis longtemps sur la peau de grenouille (18), les différents anions se classant dans l'ordre de diffusibilité décroissant : $SCN^- > Cl^- > HPO_4^= > SO_4^= > Fe(CN)_6^{\equiv}$ (10,34)

En ce qui concerne le potentiel trans-tubulaire la preuve de la réalité de ce phénomène au niveau du tubule distal a été récemment apportée (CLAPP, RECTOR et SELDIN, (9) par la mesure directe du potentiel chez le rat après injection de sels variés de sodium. Les mêmes auteurs ont également montré que l'augmentation du potentiel trans-tubulaire induite par la présence d'anions peu réabsorbables était beaucoup plus importante lorsque la réabsorption sodée était stimulée par le régime sans sel.

Au total, chez le sujet normal et en supposant les autres facteurs constants, on peut dire que, pour un niveau donné de réabsorption sodée :

1) l'acidité titrable est, à pH constant, proportionnelle à la concentration en accepteurs de protons, principalement phosphates (32, 39).

2) le pH est d'autant plus bas, pour une concentration donnée de tampons, que les anions liés en sodium sont moins réabsorbables.

En clinique les anions peu réabsorbables sont représentés par les phosphates et les sulfates, l'anion diffusible par excellence est le chlore.

A l'aide de perfusions phosphatées LEGRAIN et Coll (24) ont vérifié que la première de ces deux assertions restait vraie lors de la phase de reprise de diurèse des néphropathies tubulo-intersititielles aigües, démontrant qu'il n'y a pas dans cet état pathologique de limite apparente à l'excrétion d'ions H^+ sous forme d'acidité titrable.

Néanmoins ils constatent l'absence de variation du pH urinaire et posent la question de savoir si n'existerait pas une limitation du gradient de pH loin en deça des minima physiologiques.

En fait l'utilisation de phosphate ne permet pas de conclusion formelle sur ce point : il s'agit d'un anion dont le caractère peu diffusible est modéré alors qu'il est très fortement accepteur de protons, et il est possible que ce dernier caractère ait masqué les effets qu'aurait pu avoir le premier en l'absence du second.

D'autre part chez tous les malades étudiés il existait des quantités importantes de sodium et surtout de chlore dans les urines ce qui est très éloigné des conditions dans lesquelles on peut facilement mettre en évidence les effets des anions peu réabsorbables sur le pH.

Nous avons donc réalisé des perfusions de sulfate neutre de sodium, à la phase de reprise de la diurèse, chez des sujets ayant présenté une insuffisance rénale aigue d'étiologie variable, pour tenter de vérifier la seconde des deux assertions précédentes.

- - - - - - - -

METHODES

I) PROTOCOLE EXPERIMENTAL

Huit malades ont été soumis à une perfusion intraveineuse de sulfate neutre de sodium suivant le protocole décrit ci-dessous :

La perfusion est précédée d'une période témoin de 180 ou de 120 minutes selon les cas ; au début de cette période la vessie est vidée et une sonde vésicale est mise en place ; à la fin de cette période s'effectue le premier recueil d'urine et la première prise de sang veineux.

La perfusion est alors branchée dans une veine du bras. Le soluté de sulfate neutre de sodium, contient 108 millimoles de So^4Na^2 par litre soit 216 mEq de Na^+ et de $SO4^=$; son osmolarité est de 324 milliosmoles par litre (Delta = -0°54).* Le débit de la perfusion est de 50 gouttes par minute ; elle dure 180 minutes ; en moyenne 350 à 400 millilitres de sulfate sont perfusés.

Les urines sont recueillies pendant la perfusion, pendant les 180 minutes qui la suivent, puis pendant une quatrième période de durée variable, de 420 minutes au moins, 960 au plus en fonction des conditions techniques particulières de chaque perfusion.

* Les flacons de sulfate neutre de Sodium, préparés à la Pharmacie Centrale des Hôpitaux, nous ont été aimablement fournis par Monsieur P. PIGNARD, pharmacien des Hôpitaux.

A la fin de chaque période d'étude une prise de sang veineux a été pratiquée, le sang obtenu à la fin de la perfusion fut prélevé dans le bras contro-latéral.

II) DOSAGES :

Sur chaque échantillon de plasma ont été pratiqués les dosages suivants : CO_2total, chlore, sodium, potassium, phosphates sulfates ; le pH a été mesuré sur le sang total dans le premier et le dernier échantillon.

Dans chaque échantillon d'urine, prélevé sous huile dans un bocal contenant un antiseptique, ont été effectuées les mesures des bicarbonates, du chlore, du sodium, du potassium, des phosphates et des sulfates, de l'ammoniaque et de l'acidité titrable, du pH.

De plus pour chaque période la clearance de la créatinine a été calculée.

Les différents dosages ont été effectués dans le Laboratoire de l'Unité de Recherche sur la Pathologie Rénale de l'I.N.S.E.R.M. (Dr M. LEGRAIN) au Centre Médico-Chirurgical FOCH (Suresnes).

Les techniques utilisées ont été les suivantes :

- pH sanguin : avec un radiometer type AME 1 C ;
- pH urinaire à l'électrode de verre avec un pHmètre Metrôhm E 300;
- CO_2total par la méthode de Van Slyke manuelle ou par l'auto-analyseur Technicon ; ces deux techniques, aux résultats comparables à 1 mEq près, ont été employés sans choix préalable en fonction de l'heure du prélèvement.

- phosphates sanguins et urinaires par la méthode de BRIGGS (5) ;

- Sulfates sanguins et urinaires par la méthode de BERGLUND et SÖRBO (3);

- ammoniaque urinaire par la formol titration ;

- acidité titrable par adjonction de soude ;

- créatinine sanguine et urinaire par la méthode de HARE.

OBSERVATIONS

La perfusion a été faite chez 8 malades hospitalisés au Centre Médico-Chirurgical FOCH dans le service de néphrologie du Docteur M. LEGRAIN et dans le service de réanimation du Docteur R. NEDEY.

Tous étaient atteints d'une insuffisance rénale aigüe de sévérité variable.

Les étiologies étaient les suivantes : 3 anuries post-abortum (Obs. : TAL, DEL, GOR), 1 accident transfusionnel (SEL), 2 anuries secondaires à un choc opératoire ou septicémique (LEG et LEGR) une déshydratation sévère au cours d'un coma (LEC). L'observation LAC concerne un transplant rénal.

Dans l'observation LEC il existait une oligurie autour de 500 ml/24H.

Dans l'observation LAC une oligurie marquée s'est installée pendant la perfusion.

Les autres malades ont été anuriques pendant une durée variable ; l'épreuve au sulfate a été réalisée chez ces derniers entre le 2è et le 9è jour après la reprise de la diurèse.

La clearance de la créatinine au moment du test varie de 3,4 ml/mn à 41 ml/mn.

Chez 4 de nos malades les chloruries étaient très faibles, inférieures à 10 µEq/mn, associées à des natriuries variables mais toujours inférieures à 35 µEq/mn ; chez les autres les éliminations sodées étaient beaucoup plus élevées.

Nous avons brièvement résumé l'histoire clinique et biologique des 8 malades étudiés.

A la suite de chaque observation les principaux résultats des différentes périodes de l'épreuve ont été consignés dans un tableau et schématisés sur un diagramme destiné à rendre plus apparentes les éventuelles corrélations.

- - - - - - -

Observation Del. Marie, 22 ans (N°1)

Cette femme, enceinte de 2 mois, fait un avortement compliqué d'hémolyse aigüe massive (hématocrite 12%) sans qu'une septicémie ait pu être prouvée par l'hémoculture. Une insuffisance rénale aigüe anurique sévère s'installe immédiatement.

La période anurique s'étend du 17 novembre 1965 au 3 décembre 1965 et a rendu nécessaire deux hémodialyses les 19 et 24 novembre.

La perfusion de sulfate neutre de sodium est réalisée le 7 décembre alors que les apports sodés sont depuis plusieurs jours de l'ordre de 40 à 60 mEq/24H.

L'état clinique est bon, notamment la tension artérielle est stable à 11/7, il n'y a pas de signes de deshydratation ni d'hypovolémie. Il persiste une acidose métabolique modérée : pH veineux 7,26 ; CO^2total 18 mEq/l ; Na 135 mEq/l ; K 3,9 mEq/l ; Cl 82 mEq/l ; urée sanguine 2,60 gr/l ; protides 75 gr/l ; hématocrite 25% ; globules rouges 3 150 000 ; urée urinaire 6 gr/l ; osmolarité urinaire 300 mOsm/l.

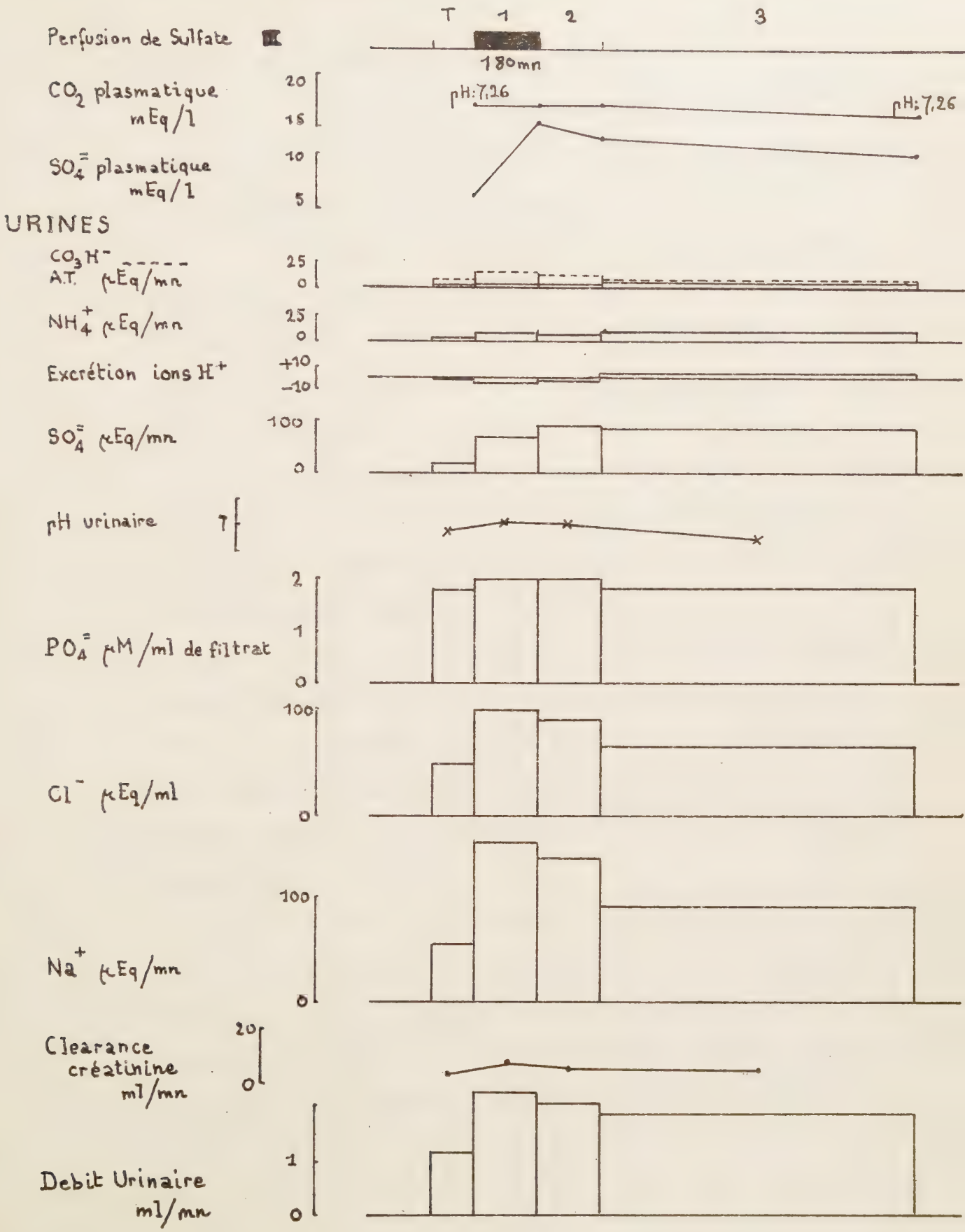
PERIODE		PLASMA			Clear. Créat.	URINES											
		pH	CO^2 T.	$SO_4^=$		Débit	Na	K	Cl	CO^3H	P	SO4	$\frac{SO4}{Cl.créat}$	pH	AT	NH^4	H^+
Minutes			mEq/ litre		ml/mn	ml/mn	µEq/ mn				µM/mn	µEq/mn	µEq/ml		µEq/ mn		
T	120	7,25	18	6,12	3,4	1,18	59	24	49	5,8	6,1	10,8	3,18	6,94	1,9	3,6	−0,3
1	180	—	18	12,8	6,7	2,3	148	45	102	14,4	12	34,8	5,2	7,10	2,5	7,3	−4,6
2	180	—	18	11,6	5,4	2,1	135	42	90	11,2	10,7	46,2	8,55	7,06	2,5	6,5	−2,2
3	900	7,26	17	9,7	5,7	1,87	97	41	65	8,4	10,5	43,2	7,6	6,74	5,6	8	+5,2

Observ. DEL... Marie

Tableau I

OBS. DEL. ♀ 22 ans

I. R. H. POST ABORTUM



Observation SEL. Emilienne, 44 ans (N°2)

Il s'agit d'une insuffisance rénale aigüe compliquant une erreur transfusionnelle au cours d'une cholécystectomie banale : groupe O + recevant du sang A +.

L'oligo-anurie a été immédiate malgré l'administration de Mannitol et s'étend du 30 avril au 11 mai 1965. Deux hémodialyses ont été nécessaires les 6 et 10 mai. L'acidose métabolique a été modérée sans hyperkaliémie ; il n'y a pas de troubles hydro-électrolytiques importants.

La perfusion de sulfate neutre de sodium est effectuée le 20 mai, soit 9 jours après la reprise de la diurèse, alors que les fonctions rénales s'améliorent rapidement. Les apports sodés ont été ceux du régime normal depuis le 15 mai.

Une infection urinaire tenace à Paracolon Aérobacter a rendu nécessaires des injections intra-vésicales de sulfate de Soframycine qui ont été arrêtées 12 heures avant le test. Seules les trois premières périodes d'épreuve figurent dans le tableau ; la dernière période a été éliminée en raison d'une fermentation intra-vésicale pendant la nuit.

Le jour de la perfusion l'état clinique est satisfaisant, il n'y a pas de troubles de l'hydratation, la tension artérielle est à 12/8. Les examens biologiques montrent une acidose métabolique bien compensée : pH veineux 7,36 ; CO^2total 18 mEq/l ; Na 136 ; K 3,4 mEq/l ; Cl 98 mEq/l ; urée sanguine 1,25 gr/l ; urée urinaire 8 gr/l.

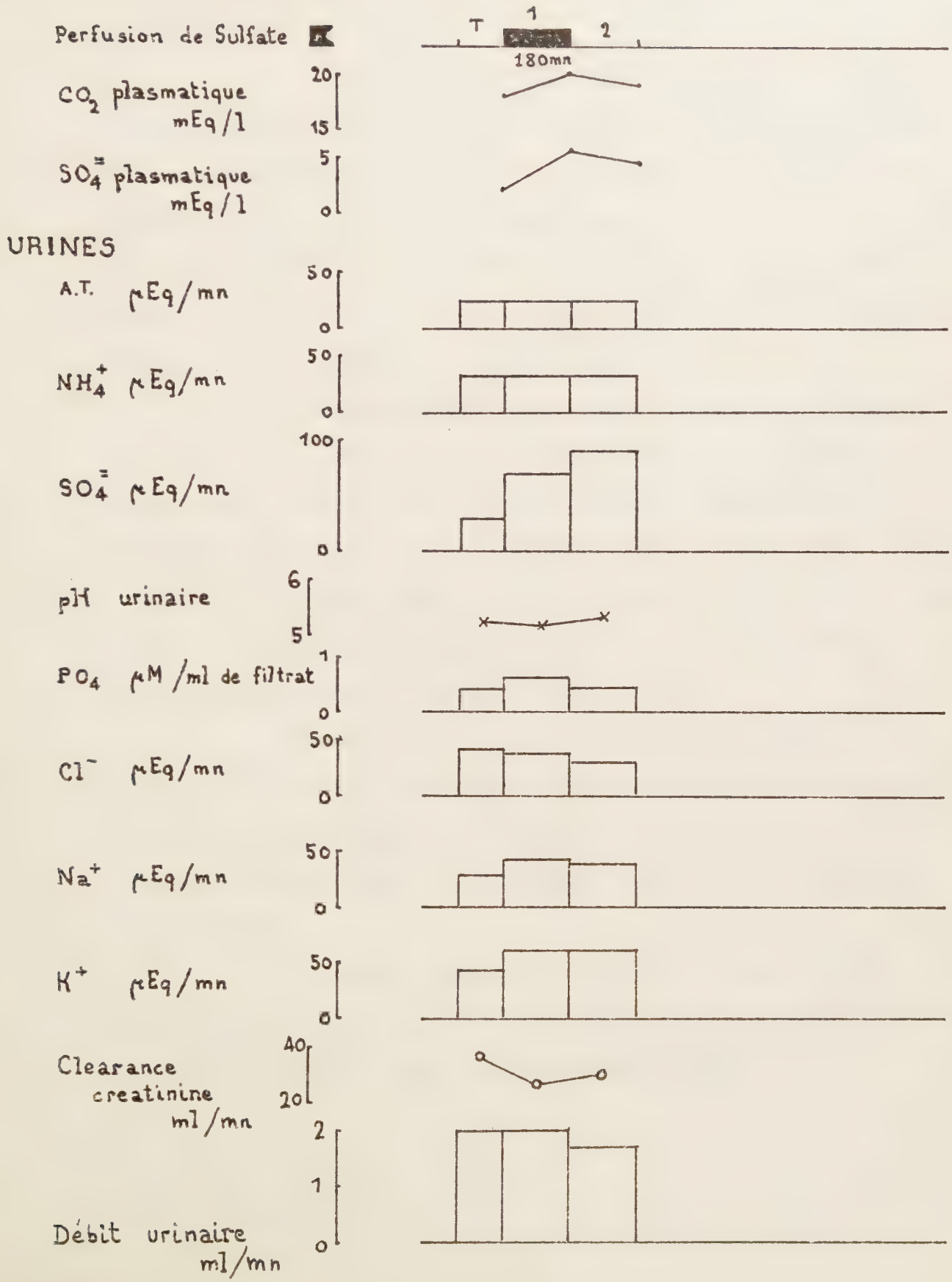
PERIODE		PLASMA			Clear. Créat.	URINES										
		pH	CO_2T	$SO_4=$		Débit	Na	K	Cl	CO_3H	P	SO_4	$\frac{SO_4}{cl.créat}$	pH	AT	NH_4
Minutes			nEq/litre		ml/mn	ml/mn	µEq / mn				µM/mn	µEq/mn	µEq/ml		µEq/mn	
T	120	-	18	2,1	36	1,97	29	43	43	0	17	32	0,89	5,25	25	33
1	180	-	20	5,6	26	1,96	43	61	39	0	17,1	71	2,72	5,20	25,5	34,5
2	180	7,36	19	4,6	30	1,70	39	61	30	0	14,8	91	3,02	5,32	25,5	34,5

Observ. SEL.... Emilienne

Tableau II

OBS. SEL. ♀ 44 ans

I.R.A. POST TRANSFUSIONELLE



Observation GOR. Christiane 25 ans (N°3)

Cette mère de deux enfants fait au quatrième mois d'une troisème grossesse un avortement hautement fébrile le 25 octobre 1965 ; quelques heures après le curettage survient un collapsus cardio-vasculaire sévère, très hyperthermique, sans hémolyse évidente, permettant d'évoquer, sans preuve bactériologique, une décharge bactériémique à germes gram négatif. Le collapsus total dure environ 10 heures et entraine l'administration de doses importantes de nor-épinéphrine.

Une insuffisance rénale aigüe s'installe au décours du collapsus, avec anurie du 26 au 29 octobre. La reprise de diurèse est précoce, mais insuffisante et une hémodialyse est nécessaire le 1er novembre ; celle-ci est suivie d'une franche reprise de diurèse.

Durant toute l'évolution les apports sodés ont été limités à ceux du régime sans sel standart (≠ 25 mEq/24H) et à de faibles quantités de bicarbonate (150 mEq du 28 au 30.XI.65).

La perfusion de sulfate neutre de sodium (300 ml) est réalisée le 7 novembre, alors qu'une franche diurèse a permis de contrôler l'hyperhydratation préalable et l'acidose métabolique. Le jour de la perfusion perfusion l'état clinique est satisfaisant, la tension artérielle est stable à 11/6.

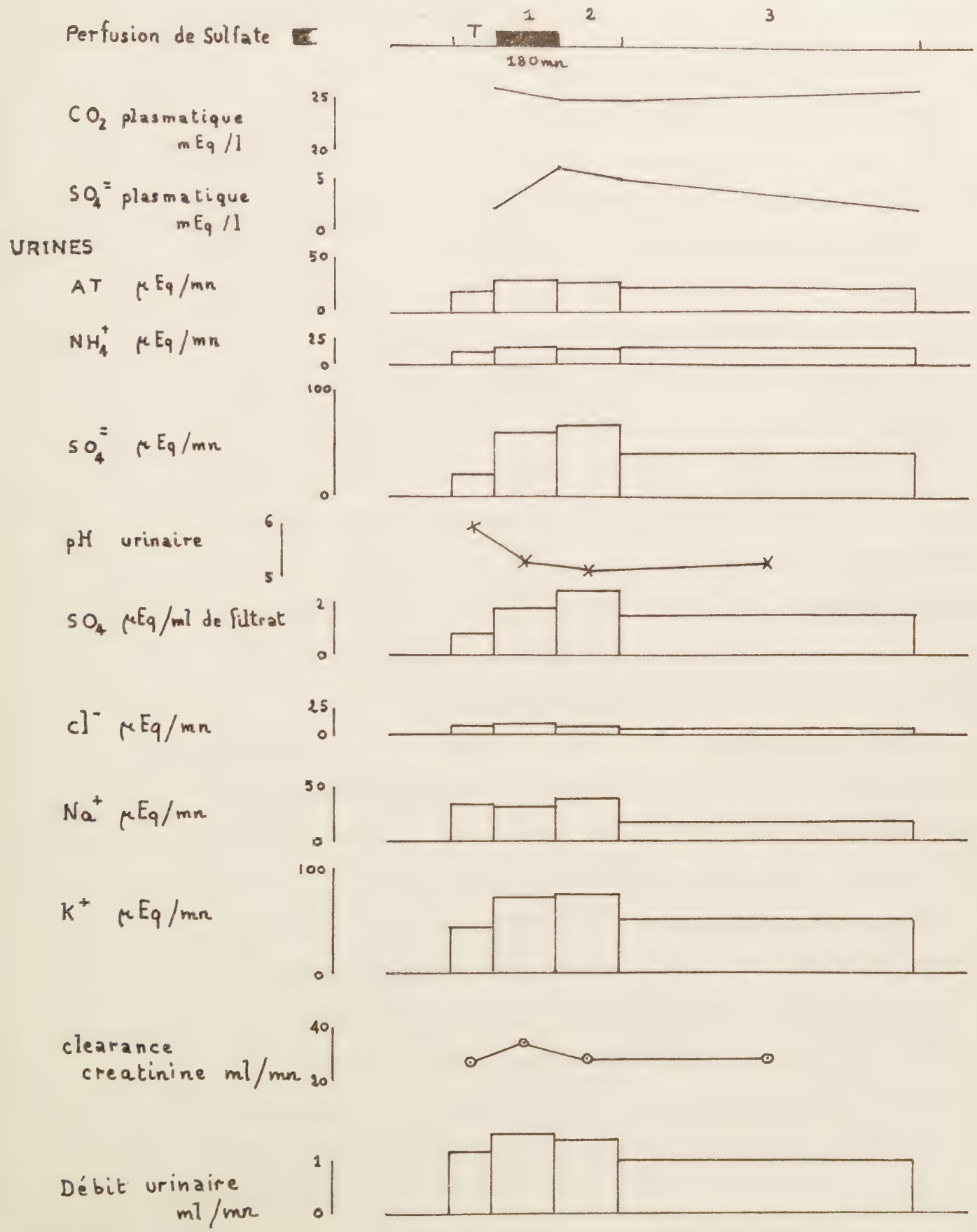
Les examens biologiques sont les suivants : CO^2 total 26 mEq/l ; Na 145 mEq/l ; K 3,7 mEq/l ; Cl 105 mEq/l ; urée sanguine 2 gr/l urée urinaire 15 gr/l ; osmolarité urinaire 390 mOsm/l.

PERIODE		PLASMA		Clear. Créat.	U R I N E S											
		CO^2 T.	$SO_4^=$		Débit	Na	K	Cl	CO^3H	P	SO_4	$\frac{SO4}{Cl.\ Créat.}$	pH	AT	NH^+
Minutes		mEq/ litre		ml/mn	ml/mn	µEq/ mn				µM/mn	µEq/mn	µEq/		µEq/mn	
T	120	26	2,2	27	1,17	34	44	9	0	20,4	22	0,82	5,95	19	12
1	180	25	6	34	1,50	32	72	10,5	0	22,2	61	1,78	5,30	30	16,5
2	180	25	5	28	1,42	40	75	8,5	0	19,2	68	2,42	5,20	27	16
3	870	26	2,2	28	1,03	18,5	51,5	7	0	16	42,2	1,54	5,26	23	17

Observ. GORC... Christiane

Tableau III

OBS. GORC. ♀ 25 ans — IRA. POST ABORTUM



Observation LEG. Jeanine 35 ans (N°4)

Cette femme, enceinte de six mois, développe une insuffisance rénale aigüe anurique au cours d'une septicémie à méningocoque avec localisation méningée, coma, insuffisance respiratoire aigüe nécessitant une ventilation assistée, syndrome hémorragique diffus, cutané, broncho-pulmonaire et digestif, et expulsion d'un foetus mort-né.

La période anurique s'étend du 4 au 11 décembre 1965 et a rendu nécessaires deux hémodialyses, le 7 et le 10 décembre.

Les troubles de l'équilibre acido-basique ont été complexes : à l'acidose métabolique initiale a succédé une alcalose métabolique par pertes digestives (aspiration gastrique).

Durant toute l'hospitalisation les apports sodés ont été très faibles et la malade a reçu 500 à 150 mg d'Hmisuccinate d'Hydrocortisone par jour du 5 au 13 décembre.

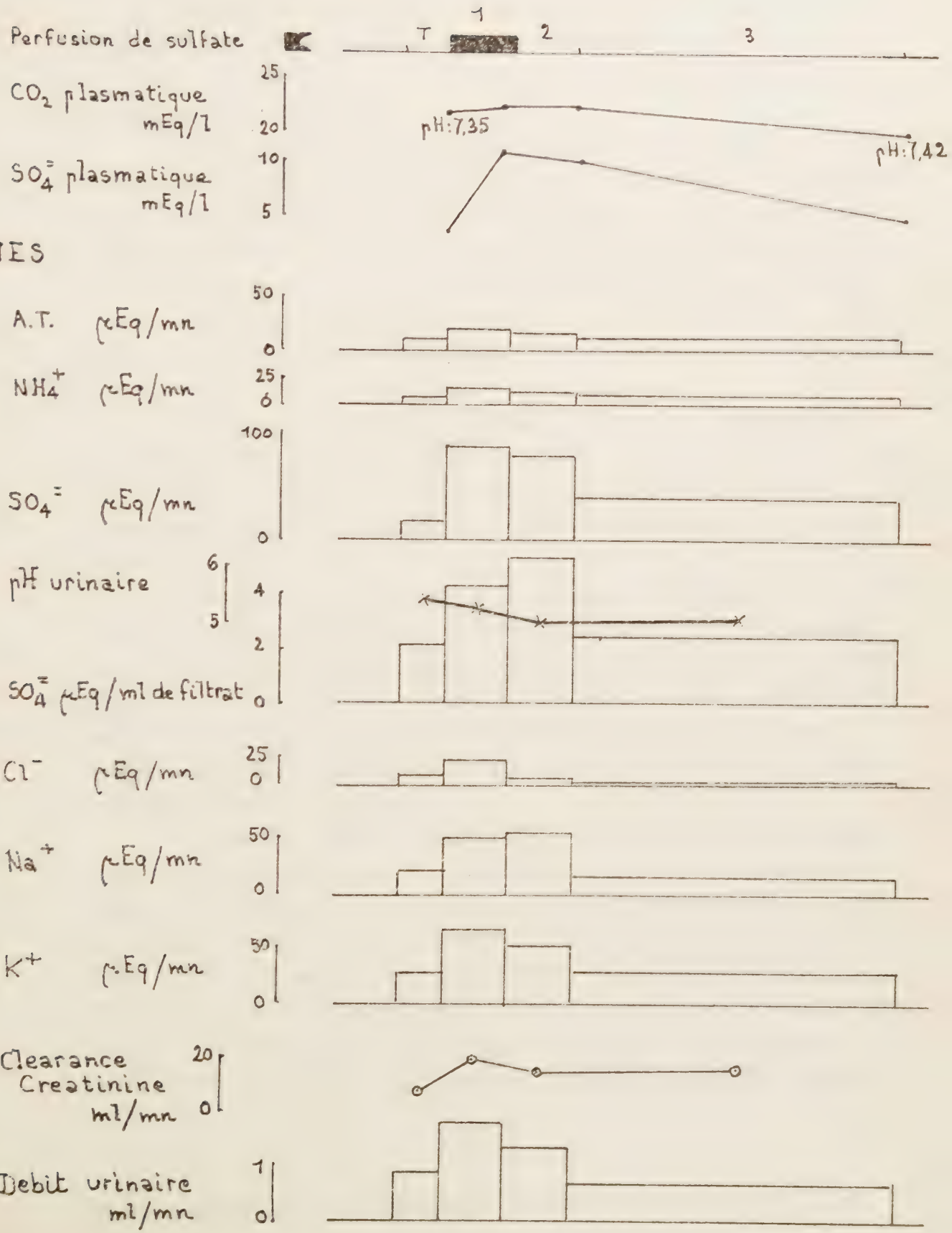
La perfusion de sulfate neutre de sodium est effectuée le 14 décembre, 3 jours après la reprise de la diurèse, alors que la malade est sous dialyse péritonéale depuis 24 heures (en raison d'une ascension isolée et brutale de l'azotémie secondaire à une hémorragie digestive). Le jour de la perfusion, toute hémorragie a disparu depuis 48 heures ; la tension artérielle est stable à 11/5 ; il n'y a pas de signes de deshydratation ou d'hypovolémie ; il ne persiste qu'un état modéré d'acidose métabolique bien compensée : pH veineux 7,35 ; CO^2total 22 mEq/l ; Na 138 mEq/l ; K 3,8 mEq/l ; Cl 95 mEq/l ; urée sanguine 2,95 gr/l ; hématocrite 30% ; protides 57 gr/l ; globules rouges 3 200 000 ; urée urinaire 14 gr/l ; osmolarité urinaire 395 mOsm/l.

PERIODE		PLASMA			Clear Créat.	URINES										
		pH	CO^2 T	$SO4^=$		Débit	Na	K	Cl	$CO3H$	P	SO4	SO4 / Cl.créat.	pH	AT	NH^4
Minutes			mEq/ litre		ml/mn	ml/mn	µEq/ mn				µM/mn	µEq/mn	µEq/ml		µEq/mn	
T	120	7,35	22	3,5	8,7	0,91	23	26	10	0	8,3	19,8	2,18	5,40	11	8,3
1	180	-	22,5	10,6	19,6	1,82	53	67	24	0	13,4	86,5	4,4	5,22	21	14,5
2	180	-	22,5	10	14,7	1,33	56	53	8	0	9,6	80	5,4	5,02	17,5	12
3	960	7,42	20	4,75	16	0,71	18,5	31	3	0	6,05	39,6	2,48	5,10	12	10,5

Observ. LEG.... Janine

Tableau IV

OBS. LEG. ♀ 35 ans — I.R.A. AU COURS D'UNE SEPTICEMIE



Observation LAC. Marcel, 32 ans (N° 5)

Ce malade était atteint d'une insuffisance rénale terminale secondaire à une pyélonéphrite chronique d'origine basse ; la tension artérielle était à 21/14 ; l'urée sanguine à 4,30 gr/l ; la clearance de la créatinine à 2 ml/mn.

Le 8 septembre 1965 il subit, quelques heures après une hémodialyse, une greffe de rein suivie d'une double néphrectomie. Le greffon a été prélevé au cours d'une néphrectomie pratiquée pour fistule urétérocolique post-opératoire, chez un malade de 71 ans, hypertendu, ayant subi quelques semaines plus tôt une résection colique pour cancer sigmoïdien. ⁂

L'ischémie totale du greffon a été de 45 minutes. La diurèse a repris 20 minutes après le déclampage ; 500 ml de Mannitol à 10% ont été perfusés pendant l'intervention.

La perfusion de sulfate neutre de sodium est effectuée le 9 septembre, moins de 15 heures après la greffe et environ 24 heures après l'hémodialyse. Au cours des 24 heures précédant le test, les apports sodés ont été de 40 mEq et le malade a reçu 250 mg d'Hémisuccinate d'Hydrocortisone.

Au moment de la perfusion, la situation clinique est bonne, la tension artérielle est à 14/9. La situation métabolique, profondément modifiée par l'hémodialyse, est la suivante : pH veineux 7,36 ; CO^2 total 27 mEq/l ; Na 128 mEq/l ; K 5 mEq/l ; Cl 90 mEq/l ; urée sanguine 0,75gr/l hématocrite 31% ; protidémie 60 gr/l ; volémie mesurée à l'albumine iodée 4000 ml (théorique pour le poids 4500) ; urée urinaire 9,5 gr/l ; osmolarité urinaire 435 mOsm/l.

Pendant la perfusion et au cours des périodes suivantes une oligurie marquée s'installe avec importante réduction des fonctions rénales déjà sévèrement atteintes. La diurèse est de 500ml/24H. Les apports liquidiens ont été de 1900 ml dont 250 ml de Mannitol à 10%. Vingt quatre heures après le début de la période témoin, la tension artérielle est à 17/11 et le bilan biologique est le suivant : pH veineux 7,36 ; CO^2 total 24 mEq/l ; Na 126 mEq/l ; K 4,8 mEq/l ; Cl 84 mEq/l ; urée sanguine 1,40 gr/l ; hématocrite 29% ; urée urinaire 4,5 gr/l ; osmoralité urinaire 360 mOsm/l.

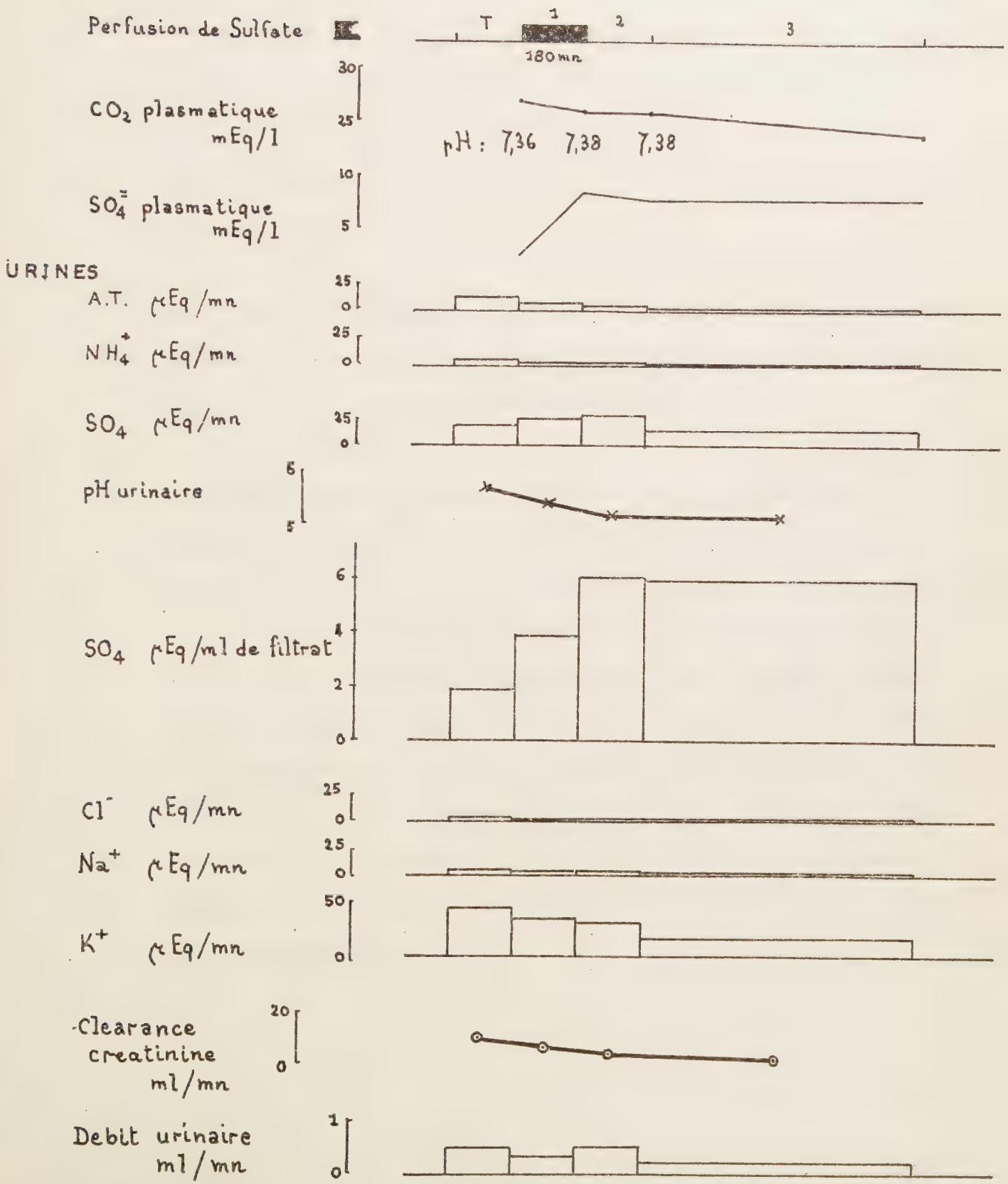
⁂ L'intervention a été effectuée par Mr le Pr R. KUSS au C.M.C. FOCH.

PERIODE		P L A S M A			Clear. Créat.	U R I N E S										
		pH	CO_2T	$SO^{4=}$		Débit	Na	K	Cl	CO_3H	P	SO_4	$\frac{SO_4}{Cl.créat}$	pH	AT	NH^4
Minutes			mEq/ litre		ml/mn	ml/mn	mEq / mn				mEq/mn	mEq/mn	mEq/ml		mEq/mn	
T	175	7,36	27	2,7	10	0,48	6	45	2,4	0	6,8	19,4	1,94	5,7	12,5	4,8
1	180	7,38	26	8,5	6,7	0,32	2,5	35	1,6	0	4,65	25,6	3,9	5,42	8,6	3,5
2	180	7,38	26	7,9	4,5	0,5	4,4	31	1,5	0	3,07	27,5	6,1	5,20	6	3
3	770	-	24	8	2,5	0,21	2	18,5	0,6	0	1,95	15	6	5,20	4	2

Observ.LAC... Marcel

Tableau V

OBS. LAC. ♂ 32 ans — I.R.A. APRES TRANSPLANTATION



Observation LEC. Edmond, 58 ans (N°6)

Cet homme sans antécédents rénaux a subi en 1959 une hypophysectomie pour adénome chromophobe. Dans les années suivantes se développe une double insuffisance , thydroïdienne et surrénalienne, équilibrée par des doses quotidiennes de 5 cg d'Extrait thyroïdien et de 10 mg d'Hydrocortisone.

Il est hospitalisé le 13 septembre 1965 dans un état de coma sans signes neurologiques en foyer avec hypovolémie et deshydratation, compliquant un épisode digestif avec vomissements, diarrhée et collapsus circulatoire. La respiration devra être assistée au Bird.

La perfusion de sulfate neutre de sodium est effectuée le 14 septembre alors que la réanimation des 36 heures précédentes a comporté : Thyroxime 1 mg, Hémisuccinate d'Hydrocortisone 450 mg ; sérum glucosé à 5% 3 l. 500 ; ClNa 70 mEq ; gluconate de Potassium 30 mEq

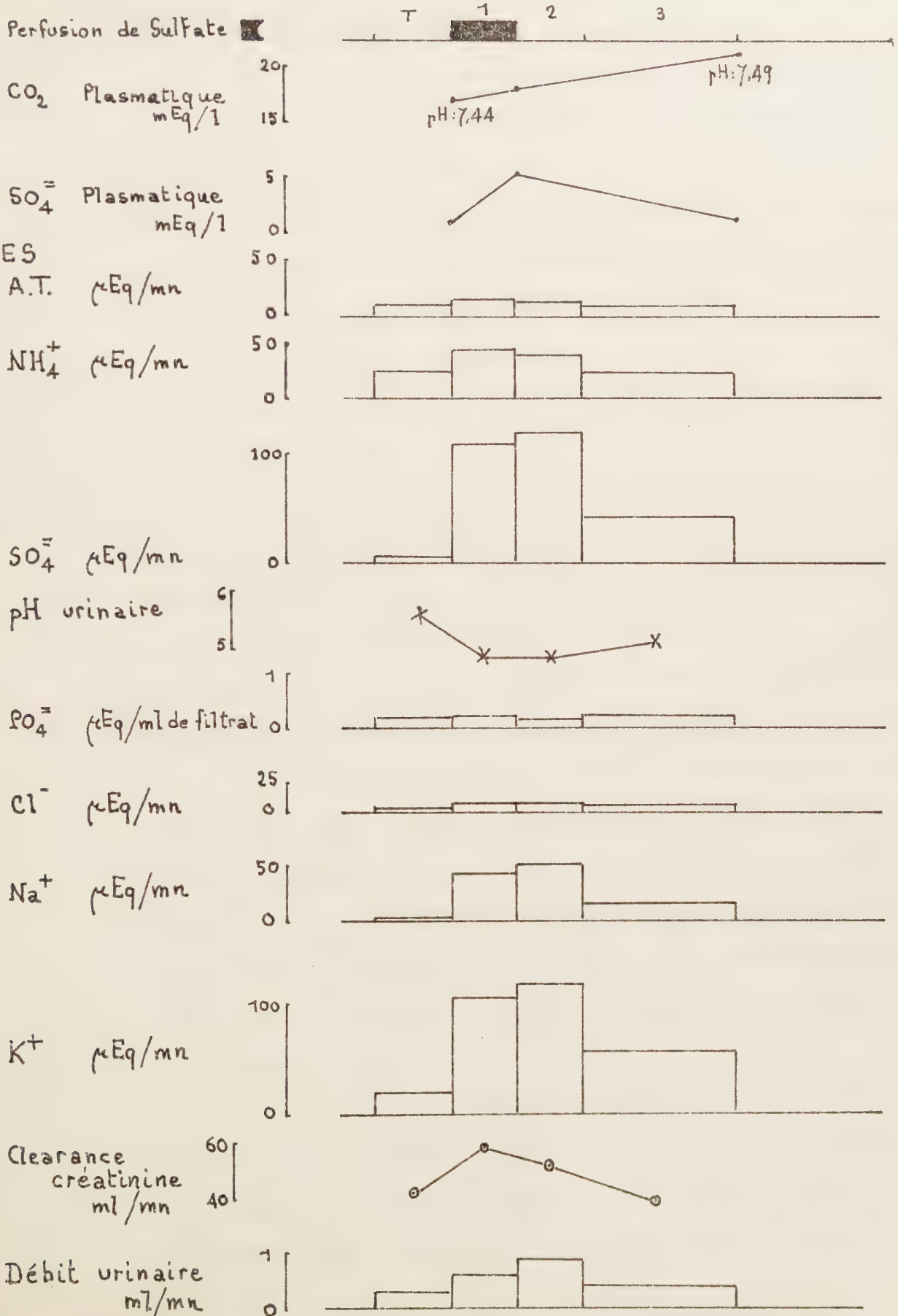
Au moment de la perfusion le malade est toujours dans un état de coma vigil, manifestement hypovolémique avec une tension artérielle à 9/10 de maxima. Les examens biologiques montrent une acidose métabolique compensée stable et une insuffisance rénale fonctionnelle caractéristique d'un "rein de choc" : pH veineux 7,44 ; CO^2 total 17 mEq/l ; Na 143 mEq/l : K 3,2 mEq/l ; Cl 105 mEq/l ; hématocrite 44% ; urée sanguine 1,25 gr/l ; pH urinaire 5,4 ; urée urinaire 41 gr/l ; osmolarité urinaire 890 mOsm/l.

PERIODE		P L A S M A			Clear. Creat.	U R I N E S											
		pH	CO^2 T	$SO4^=$		Débit	Na	K	Cl	CO^3H	P	$SO4$	$\frac{SO4}{Cl.créat}$	pH	AT	NH^4
Minutes			mEq/ litre		ml/mn	ml/mn			µ Eq/ mn			µM/mn	µEq/mn	µEq/ml			µEq/ mn
T	210	7,44	17	0,8	41	0,33	2	20	4	0	9,2		0,2	5,58	11	28
1	185	-	18	5,3	57	0,62	43	105	6	0	11,7	111	1,95	4,8	16	45
2	175	-	-	-	52	0,90	54	117	6	0	8,1	122	2,3	4,8	13,5	40
3	420	7,49	21	1,3	38	0,40	16	54	5	0	9,2	1,2	1,2	5,12	12	26

Observ. LEC... Edmond

Tableau VI

OBS. LEC. ♂ 58 ans — I.R.A. AU COURS D'UNE DESHYDRATATION



Observation LEGR. Carmen 52 ans (N°7)

Il s'agit d'une occlusion aigüe du grêle chez une malade ayant subi une intervention gynécologique 5 ans aupravant. On intervient le 22 février 1966, 5 jours après le début clinique, alors qu'existe un état de choc qui persistera pendant 48 heures ; malgré réhydratation et administration de nombreux analeptiques, la tension artérielle reste imprenable pendant environ 10 heures.

Une insuffisance rénale aigüe oligo-anurique s'installe pendant l'intervention et dure jusqu'au 28/2/66 ; une hémodialyse a été nécessaire le 25/2.

La perfusion de sulfate neutre de sodium est effectuée le 2 mars, le surlendemain de la reprise de la diurèse, alors que la situation générale est encore précaire ; les fonctions rénales ne permettent pas encore de compenser le catabolisme azoté, le transit intestinal n'a pas repris et l'aspiration gastrique est abondante, compensée par des quantités importantes de liquides et de CLNa (200mEq la veille de l'épreuve) ; la tension artérielle se maintient à 12/7 ; il existe une polypnée et de la fièvre à 38°5 qui peuvent être attribuées, comme le démontrera ultérieurement l'autopsie, à une endocardite végétante de la tricuspide avec thrombose suppurée de l'oreillette droite. Il n'y a pas de déséquilibre acido-basique, l'acidose métabolique menaçante étant compensée par les pertes digestives et une certaine hyperventilation.

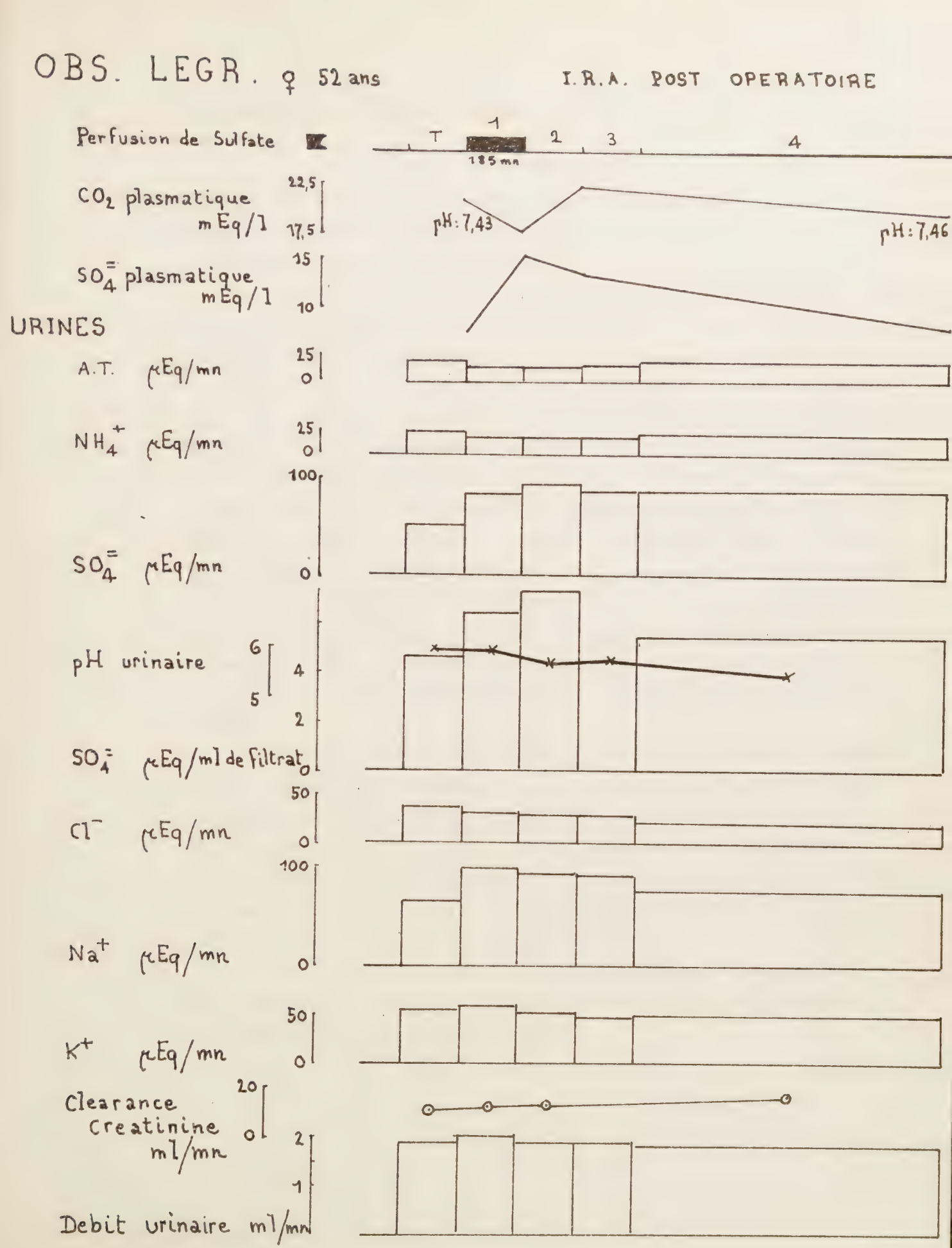
Examens biologiques au début de la période témoin : pH veineux 7,43 ; CO^2 total 21 mEq/l ; pCO^2 32 mm ; Na 130 mEq/l ; K 3,7 mEq/l ; Cl 88 mEq/l ; urée sanguine 3,45 gr/l ; hématocrite 27% ; protidémie 57 gr/l ; urée urinaire 11 gr/l ; osmoralité urinaire 370 mOsm/l.

PERIODE		PLASMA			Clear. Créat.	URINES											
		pH	$CO^2T.$	SO4=		Débit	Na	K	Cl	CO^3H	P	SO4	$\frac{SO4}{Cl.créat}$	pH	AT	NH^4
Minutes			mEq/litre		ml/mn	ml/mn	µ Eq / mn				µM/mn	µEq/mn	µEq/ml		µEq/ mn	
T	185	7;43	21	7;4	11,2	1,90	67	55	38	2,4	13,6	52	4,7	6	21	24
1	185	-	18	15,4	12;8	2,05	100	59	31	2	14	85	6,5	5;98	15	18,5
2	175	-	22,5	13,5	13	1,90	95	51	30	0	12	96	7,4	5;68	15	17
3	185	-	-	-	-	1,90	93	48	30	0	12	88	-	5;78	16	18
4	810	7;46	20	8;1	16,5	1,85	76	50	22	0	14	88	5;5	5;50	20	20

Observ. LEGR.... Carmen

Tableau VII

OBS. LEGR. ♀ 52 ans — I.R.A. POST OPERATOIRE



Observation TAL. Marcelline, 19 ans (N°8)

Vingt quatre heures après des manoeuvres abortives dirigées contre une grossesse de deux mois, apparaissent un collapsus, un subictère fébrile (hémocultures négatives) et s'installe une insuffisance rénale aigüe anurique.

La période anurique s'étend du 16 au 29 mai 1965 et rend nécessaire deux hémodialyses les 19 et 22 mai et la pose d'une dialyse péritonéale du 25 au 28 mai.

La perfusion de sulfate neutre de sodium est effectuée le 4 juin, six jours après la reprise de la diurèse. Il n'y a pas eu de restriction sodée préalable mais les apports en chlorure de sodium n'ont pas dépassé 60 mEq/24H. Le jour de la perfusion l'état général est médiocre, la température à 38°, la tension artérielle à 10/5 ; il existe une infection urinaire à Paracolon Aérobacter, mais la composition des urines : pH, NH_4^+, CO_2, acidité titrable, exclut une fermentation tant à l'intérieur de la vessie qu'après l'émission des urines et l'étude des ions H^+ reste valable. L'équilibre acido-basique est normal : pH veineux 7,38 ; CO^2total 25 mEq/l ; Na 141 mEq/l ; K 3,8 mEq/l ; Cl 87 mEq/l ; urée sanguine 2,85 gr/l ; hématocrite 31% ; urée urinaire 8 gr/l.

Au cours de l'épreuve on constate une ascension thermique à 40° avec douleurs lombaires vraisemblablement en rapport avec une poussée pyélonéphritique. La malade, très pusillanime, s'agite et se met spontanément en hyperpnée, surtout au moment des prélèvements sanguins si bien que l'abaissement de la réserve alcaline peut raisonnablement être imputée, au moins en partie, à une alcalose gazeuse bien que celle-ci ne soit pas biologiquement prouvée.

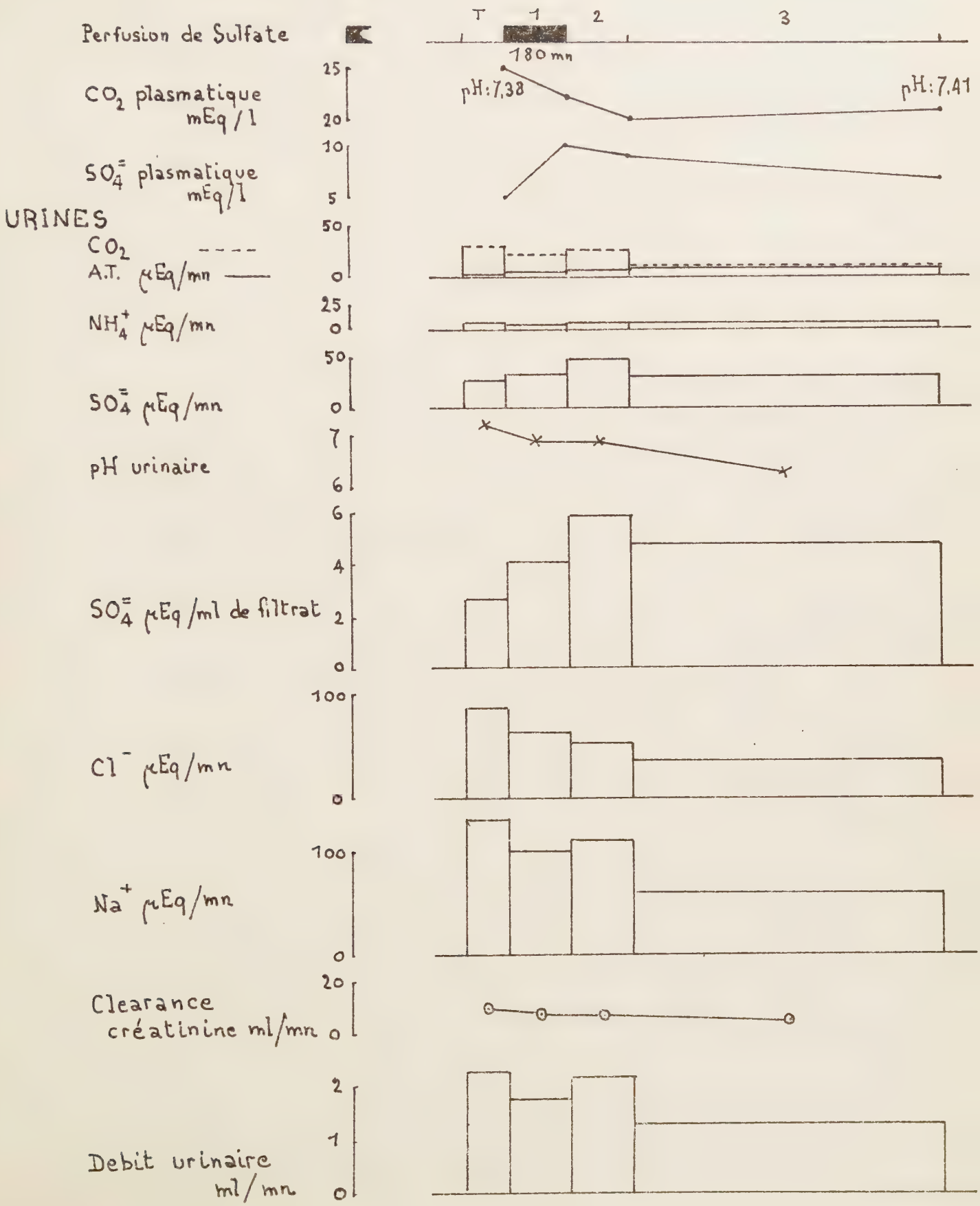
En fin d'épreuve le bilan sanguin est le suivant : pH veineux 7,41 ; CO^2total 21 mEq/l ; Na 138 mEq/l ; K 3,3 mEq/l ; Cl 88 mEq/l ; urée sanguine 2,55 gr/l.

PERIODE		P L A S M A			Clear. Créat.	U R I N E S										
		pH	CO^2T.	$SO4^=$		Débit	Na	K	Cl	CO^3H	P	$SO4$	$\frac{SO4}{Cl.créat.}$	pH	AT	$NH4$
Minutes			mEq/litre		ml/mn	ml/mn	µEq / mn				µM/mn	µEq/mn	µEq/ml		µEq/mn	
T	120	7,38	25	4,7	10	2,3	130	68	87	30	16,8	27	2,7	7,14	2,3	7
1	180	-	22	10	8	1,78	100	59	64	23	12,5	33	4,1	6,86	5,3	5,3
2	180	-	20	9	8	2,2	110	64	53	26	12,8	47	5,9	6,88	5,5	6,6
3	900	7,41	21	7	6	1,3	60	36	39	9	8,4	29	4,8	6,24	8	7

Observ. TAL.... Marcelline

Tableau VIII

OBS. TAL. ♀ 19 ans — I.R.A. POST ABORTUM



La dernière observation est celle d'un malade qui n'a pas subi de perfusion de sulfate. Le lendemain de la reprise de la diurèse il se trouvait dans un état biologique très voisin, notamment en ce qui concerne la sulfatémie, la sulfaturie, les excrétions chlorées et le pH urinaire, de celui que nous constatons chez certains de nos autres malades au cours des périodes suivant la perfusion.

L'interprétation physiopathologique de ces faits étant de la même nature que celle que nous nous proposons de donner du rôle éventuel de la perfusion sulfatée sur le pH urinaire, il nous a paru intéressant de présenter cette observation.

Observation PLER... Angelbert, 68 ans (N°9)

Ce malade est opéré en urgence le 27 janvier 1966 pour une rupture brutale d'un anévrysme de l'artère iliaque externe droite connu depuis plusieurs années. L'intervention comporte l'exérèse de l'iliaque rompue et une greffe de Teflon aorto-iliaque après clampage préalable de l'aorte au-dessous des rénales. La veine cave inférieure a été liée à la suite d'une plaie opératoire. Le choc hémorragique a été sévère. Le malade est resté en collapsus plusieurs heures.

Une insuffisance rénale aigüe oligo-anurique s'installe 24 heures après l'intervention. Le 31 janvier la reprise de la diurèse s'effectue brutalement avec émission de 1100 ml d'urine.

Le 1er février la situation clinique comporte : un météorisme abdominal sans transit intestinal depuis l'intervention, une phlébite du membre inférieur gauche, un discret épanchement pleural gauche ; la tension artérielle est à 11/7, mais le malade est légèrement deshydraté.

Le bilan biologique montre une acidose métabolique modérée bien compensée ; il existe une hypochlorémie relative : pH artériel 7,47 ; CO_2total 30 mEq/l ; Na 147 mEq/l ; K 4 mEq/l ; Cl 100 mEq/l ; urée sanguine 3,50 gr/l ; hématocrite 35% ; globules rouges 3 400 000 ; globules blancs 12 000 ; calcémie 105 mg/l ; urée urinaire 17 gr/l ; osmolarité urinaire 520 mOsm/l ; pH urinaire 5.5.

Pour faciliter la comparaison avec les chiffres obtenus au cours des perfusions de sulfate nous avons dressé un tableau de la composition des urines sur une période de 105 minutes.

PERIODE	P L A S M A			Clear. Créat.	U R I N E S										
	pH	CO^2.T	$SO_4^=$		Débit	Na	K	Cl	CO^3H	P	SO4	$\frac{SO4}{Clear.créat}$	pH	AT	NH^4
Minutes		mEq/ litre		ml/mn	ml/mn	µEq/ mn				µM/mn	µEq/mn	µEq/ml		µEq/mn	
105	7,47	20	6,4	16,3	1	19	55	4	0	11	45	2,6	5	21	18

Observ. PIER... Angelbert

Tableau IX

NOM	Période	PLASMA		Clear. créat.	URINES											
		CO^2	SO^4		Débit	Na^+	K^+	Cl^-	CO_3H^-	P	P / cl.créat.	SO_4	SO_4 / cl.créa.	pH	AT	NH^4
	minutes	mEq/l.		ml/mn	ml/mn	µ Eq/mn				µ M/mn		µ Eq/mn			µ Eq/mn	
DEL.	T 120	18	6,12	3,4	1,15	59	24	49	5,8	6,1	1,8	10,8	3,18	6,94	1,9	3,6
	3 900	17	9,7	5,7	1,87	97	41	65	8,4	10,5	1,85	43,2	7,6	6,74	5,6	8
SEL.	T 120	18	2,1	36	1,97	29	43	43	0	17	0,47	32	0,89	5,25	25	33
	1 180	20	5,6	26	1,96	43	61	39	0	17,1	0,65	71	2,72	5,20	25,5	34,5
GOR.	T 120	26	2,2	27	1,17	34	44	9	0	20,4	0,75	22	0,82	5,95	19	12
	2 180	25	5	28	1,42	40	75	8,5	0	19,2	0,68	68	2,42	5,20	27	16
LEG.	T 120	22	3,5	8,7	0,91	23	26	10	0	8,3	0,95	19,8	2,18	5,4	11	8,3
	2 180	22,5	10	14,7	1,33	56	53	8	0	9,6	0,65	80	5,4	5,02	17,5	12
LAC.	T 175	27	2,7	10	0,48	6	45	2,4	0	6,8	0,68	19,4	1,94	5,7	12,5	4,8
	2 180	26	7,9	4,5	0,5	4,4	31	1,5	0	3,07	0,68	27,5	6,1	5,20	6	3
LEC.	T 210	17	0,8	41	0,33	2	20	4	0	9,2	0,22	8	0,2	5,58	11	28
	1 185	18	5,3	57	0,62	43	105	6	0	11,7	0,20	111	1,95	4,8	16	45
LEGR.	T 185	21	7,4	11,2	1,90	67	55	38	2,4	13,6	1,25	52	4,7	6	21	24
	1 185	18	15,4	13	2,05	100	59	31	2	14	1,1	85	6,5	5,98	15	18,5
	4 810	20	8,1	16,5	1,85	76	50	22	0	14	0,85	88	5,5	5,50	20	20
TAL.	T 120	25	4,7	10	2,3	130	68	87	30	16,8	1,68	27	2,7	7,14	2,3	7
	1 180	22	10	8	1,78	100	59	64	23	12,5	1,5	33	4,1	6,86	5,3	5,3
	2 180	20	9	8	2,2	110	64	53	26	12,8	1,6	47	5,9	6,88	5,5	6,6
	3 900	21	7	6	1,3	60	36	39	9	8,4	1,4	29	4,8	6,24	8	7

TABLEAU X

RESULTATS

Les résultats complets de chaque épreuve sont présentés sous forme de tableaux et de diagrammes à la suite de l'observation clinique (tableaux I à VIII). Nous avons groupé dans le tableau X l'ensemble des résultats des huit perfusions. Sur ce tableau ne figurent, sauf pour les observations TAL. et LEGR., que les données de la période témoin et de la période au cours de laquelle le pH urinaire a atteint sa valeur minimum.

Nous envisagerons dans un premier temp l'état initial et l'évolution de chacun des principaux paramètres qui interviennent dans l'acidification de l'urine. Dans un deuxième chapitre nous tenterons de dégager certaines des corrélations qui les unissent.

I) ETUDE ANALYTIQUE DES RESULTATS

1) Fonctions rénales globales :

Les fonctions rénales globales, jugées sur la valeur de la clearance de la créatinine endogène, sont dans presque tous nos cas sévèrement touchées, d'autant plus que la perfusion a été pratiquée plus près de la reprise de la diurèse.

Dans 5 cas sur 8 la clearance est inférieure à 15 ml/mn, souvent autour de 10 ml/mn. Le chiffre le plus élevé est celui de l'observation LEC., 41 ml/mn.

Au cours de la perfusion de sulfate de sodium on observe des variations souvent importantes de la clearance, mais elles sont

surtout marquées lorsque les chiffres initiaux sont très bas.

En général il s'agit d'une élévation, sans doute en rapport avec l'augmentation de la filtration glomérulaire sous l'influence de la charge osmotique, non négligeable, qu'apporte la perfusion. Cette élévation de la clearance est souvent due à l'augmentation du débit urinaire sans baisse proportionnelle de la concentration urinaire; quelquefois il s'agit d'une diminution du taux sanguin.

Dans deux cas la clearance baisse, principalement en raison d'une chute du débit urinaire traduisant une aggravation de l'insuffisance rénale.

En fait l'usage de la clearance de la créatinine comme test de la filtration glomérulaire est, dans ces conditions d'insuffisance rénale sévère, très criticable (24) et il ne faut pas lui accorder une signification physiologique absolue. Elle garde néanmoins une valeur grossière d'orientation et d'évaluation de la fonction rénale globale, c'est à dire du nombre de néphrons actifs (23, 43 bis).

2) pH urinaire ;

Pendant la période témoin les pH urinaires de nos malades se situent dans les limites habituellement rencontrées au cours d'états pathologiques semblables, c'est-à-dire entre 5,5 et 7, sauf celui de l'observation SEL. qui est relativement bas à 5,25.

Les effets de la perfusion sulfatée sur le pH peuvent être appréciés en fonction de deux paramètres distincts : d'une part la variation maximum du pH observée au cours de l'épreuve (delta pH), d'autre part la valeur minimum atteinte à un moment quelconque de l'épreuve.

a) Variations du pH :

Nous n'avons considéré comme significatives que les variations de pH supérieures à 0,25 unité.

Les seuls variations observées ont été des baisses.

Des données du tableau X il ressort que nos malades peuvent être classés en trois groupes :

1) dans deux cas, (SEL. et DEL.) il n'y a aucune variation significative du pH urinaire au cours de l'épreuve : (delta pH = 0,05 et 0,20 unités).

2) Dans trois cas (GOR., LEG., LAC.) le pH urinaire baisse franchement, dès la période 1 sauf pour LEG. ; la valeur minimum est atteinte à la période 2. Au cours de la période 3 le pH reste stable, des variations de moins de 0,1 unité ne pouvant être prises en considération.

Les abaissements maxima du pH urinaire sont respectivement chez ces trois malades de 0,75, 0,40, et 0,50 unité ; la variation moyenne s'établit à 0,50 unité.

L'observation LEC., qui ne concerne pas une reprise de diurèse après néphropathie anurique mais ce qu'il est convenu d'appeler un "rein de collapsus", est à rapprocher des trois observations précédentes : la baisse du pH est de 0,8 unité ; elle est obtenue d'emblée, dès la période 1, le pH reste stable à sa valeur minimum pendant la période 2 et augmente à 0,3 unité à la période 3.

3) Bien que l'on constate dans nos deux derniers cas, LEGR. et TAL. des abaissements maxima du pH respectivement de 0,50 et 0,90 unité , nous croyons devoir les présenter à part :

En effet dans l'observation LEGR., le pH varie irrégulièrement ; il baisse un peu au cours de la période 2 mais n'atteint la valeur minimum de 5,5 qu'à la période 4 ; nous discuterons ultérieurement les raisons possibles de cette baisse tardive du pH.

Dans l'observation TAL. le pH ne diminue franchement que pendant la période 3, après s'être abaissé modérément au cours de la période 1 (0,3 unités). Les modifications de l'équilibre acido-basique plasmatique survenues au cours de cette épreuve ne permettent pas d'attribuer sans réserve l'abaissement du pH urinaire à la seule perfusion de sulfate.

b) Valeur minimum du pH :

La valeur minimum atteinte par le pH urinaire permet de distinguer deux groupes :

1) celui que représentent les observations DEL. et TAL. où le pH, qu'il aie diminué ou qu'il n'aie pas varié, reste élevé, respectivement 6,74 et 6,24.

2) celui que représentent les autres observations où le pH atteint une fois 5,5 ; trois fois 5,2 , une fois 5 et même 4,8 dans le cas LEC. Tout en restant au-dessus des chiffres minima physiologiques, ces valeurs sont néanmoins remarquables pour ce type de malades.

Dans notre observation PIE, dont nous discuterons ultérieurement la situation, le pH atteint spontanément 5.

3) Débit des ions H^+:

Au cours de la période témoin le débit des ions H^+ (U.V. H^+ = Acidité titrable + Ammoniurie - bicarbonates) est, comme on l'a souvent signalé (11, 21, 22, 23), faible en valeur absolue, compris entre 17 et 50 µEq/mn. Par contre le rapport : $\frac{U.V.H^+}{\text{clearance de la créatinine}}$ est élevé, supérieur à 1 chez presque tous nos malades sauf LEC. qui a la plus forte clearance. Les patients DEL. et TAL. ont des débits négatifs du fait de la présence dans les urines de quantités notables de bicarbonates.

Compte tenu des variations de la clearance de la créatinine, le débit des ions H^+ est dans l'ensemble peu modifié par la perfusion sulfatée. L'acidité titrable reste stable ou varie légèrement, soit dans le sens d'une augmentation (GOR.) soit dans le sens d'une baisse (LEGR.) L'ammoniurie reste le plus souvent stable en dépit de la baisse du pH urinaire (1,35). Dans le cas DEL. l'acidité titrable et l'ammoniurie augmentent plus que l'excrétion des bicarbonates et le débit des ions H^+ devient positif lors de la période 3.

4) Equilibre acido-basique plasmatique :

L'équilibre acido-basique de trois de nos huit malades (GOR., LAC., TAL.) peut être considéré comme normal au moment de la perfusion sulfatée.

Les autres présentant un état d'acidose métabolique modérée (CO_2total plasmatique entre 18 et 22 mEq/l), en général bien compensé par la ventilation, parfois même légèrement surcompensé (pH veineux entre 7,35 et 7,48). Seule la malade DEL. a un pH veineux à 7,26.

Au cours des différentes périodes de l'épreuve, et notamment pendant ladurée de la perfusion, l'évolution des valeurs du CO^2 total et du pH veineux permet dans 5 cas de considérer l'équilibre acido-basique comme stable et d'exclure toute aggravation de l'acidose préalable. En particulier nous n'avons pas observé dans ces cas l'acidose de dilution qu'aurait pu provoquer la perfusion elle-même.

Dans les 3 autres cas des modifications non négligeables se produisent :

- chez nofre malade LAC. on assiste, au cours de la période 3, à la constitution d'une acidose métabolique, sans doute compensée, en rapport avec la chute du débit urinaire et des fonctions rénales; le pH urinaire avait atteint son point minimum avant cette période.

- dans l'observation LEGR. la courbe du CO_2 total objective des oscillations de 3 et 4 mEq ; en fin d'épreuve le chiffre est pratiquement identique à celui du départ et la variation du CO^2 total pendant la période 4 au cours de laquelle le pH urinaire atteint son minimum est pratiquement négligeable. En l'absence des valeurs intermédiaires du pH sanguin il est impossible d'interpréter correctement ces modifications du CO_2, il se peut qu'à la fin de la période 1 il s'agisse d'une acidose de dilution.

- Dans l'observation TAL. le CO^2 total baisse de 5 mEq au cours des périodes 1 et 2. Compte tenu des données cliniques, hyperpnée émotive au moment des prélèvements, et du pH veineux en fin d'épreuve, 7,41 , on serait tenté d'attribuer une origine respiratoire à cette importante variation. Cependant il existait une poussée aigue de pyélonéphrite et les valeurs intermédiaires du pH sanguin nous manquent. Aussi, dans l'impossibilité d'éliminer la constitution d'une

acidose métabolique notable susceptible d'avoir faussé les résultats de l'épreuve sur le pH urinaire, nous croyons devoir exclure cette observation de nos résultats positifs. Il n'en reste pas moins que la valeur élevée du pH urinaire garde, à nos yeux, une signification que nous envisagerons plus loin.

Au total, à l'exception de l'observation TAL. et dans une moindre mesure de l'observation LEGR. , l'abaissement du pH urinaire éventuellement constaté au cours de l'épreuve n'est pas en rapport avec une modification de l'équilibre acido-basique plasmatique.

5) Electrolytes urinaires :

a) Sulfates :

Les concentrations et les débits des sulfates dans les urines sont chez tous nos malades le reflet assez exact de la sulfatémie ; celle-ci est d'autant plus élevée que la clearance est plus faible, que l'on est plus près de la reprise de la diurèse et que la phase anurique a duré plus longtemps. Un seul malade, LEC., a au départ une sulfatémie normale, égale à 0,8 mEq/l, et une sulfaturie faible : 11 µEq/mn, ce malade n'a pas été anurique et n'avait pas de néphropathie chronique. Tous les autres ont des sulfaturies importantes supérieures à 20 µEq/mn sauf dans un cas,(DEL. 10,8 µEq/mn); ce fait apparait encore beaucoup plus nettement si l'on calcule le rapport $\frac{\text{débit des sulfates}}{\text{clearance de la créatinine}}$ qui évalue grossièrement l'excrétion sulfatée par néphron.

La perfusion augmente dans tous les cas le taux de la sulfatémie ; le taux maximum est atteint à la fin de la période 1 ; il est compris pour tous nos malades entre 5 et 15 mEq/l. Il baisse ensuite plus ou moins rapidement selon la valeur de la clearance de la créatinine. Dans ces conditions les excrétions urinaires de sulfates deviennent considérables. Le rapport $\frac{\text{débit des sulfates}}{\text{clearance de la créatinine}}$ atteint dans tous les cas son maximum au cours de la période 2 et n'est jamais inférieur à 2 µEq par millilitre de plasma filtré.

b) Phosphates :

La situation de base en ce qui concerne les phosphates est analogue à celle des sulfates et les même remarques peuvent être faites. En particulier, sauf pour l'observation LEC. , le rapport $\frac{\text{débit des phosphates}}{\text{clearance de la créatinine}}$ est élevé, autour de 1, d'autant plus élevé que la clearance est plus faible. Les chiffres obtenus sont de l'ordre de ceux constatés par M. LEGRAIN et Coll. (23) dans des situations pathologiques analogues.

Pendant les périodes d'épreuve les excrétions phosphatées varient très peu. Le taux d'acidification des phosphates $\left(\frac{\text{acidité titrable liée au PO4}}{\text{acidité titrable théorique maxima}}\right)$ augmente dans les cas où le pH urinaire s'abaisse. Néanmoins l'augmentation d'acidité titrable qui en résulte est négligeable, le pH de départ étant suffisamment bas pour que le taux d'acidification des phosphates soit déjà de l'ordre de 80 à 90%.

c) Chlore et Sodium :

Nos malades peuvent être classés en ce qui concerne les natriuries et les chloruries de la période témoin en deux groupes distincts :

- d'une part les observations DEL., SEL., LEGF. et TAL. pour lesquelles on a soit des natriuries considérables (130 µEq/mn pour TAL) avec chlorurie dissociée mais forte, soit des natriuries de l'ordre de 30 à 50 µEq/mn avec chloruries en rapport.

- d'autre part les observations GOR., LEG., LAC., LEC. pour lesquelles on a soit des natriuries et des chloruries très faibles, négligeables, indice d'une réabsorption sodée maximum (LAC., LEC.) soit des natriuries modérées, de l'ordre de 30 µEq/mn mais avec chlorurie nettement dissociée.

Nous n'entrerons pas dans la discussion des raisons, sans doute multiples, qui ont provoqué ces différences ; nous nous bornerons à rappeler que tous nos malades, sauf LEC., sont dans des conditions de diurèse osmotique d'autant plus forte que la clearance de la créatinine est plus faible (24).

Pendant et après la perfusion de sulfate de sodium nous observons une augmentation des natriuries sauf chez TAL. et LAC. Les excrétions chlorées se modifient peu ; certaines baissent légèrement ; une seule augmente parallèlement à la natriurie (DEL).

Ainsi les malades DEL., SEL., et TAL. gardent des excrétions sodées et chlorées d'importance variable mais peu dissociées (rapport $\frac{Na}{Cl}$ inférieur à 2,5). Au contraire les autres malades ont, soit d'emblée, soit après un certain temps d'évolution des excrétions sodées d'importance variable, de l'ordre de celles du groupe précédent (sauf LAC.) mais avec des chloruries en général faibles mais surtout très dissociées ($\frac{Na}{Cl}$ supérieur à 3).

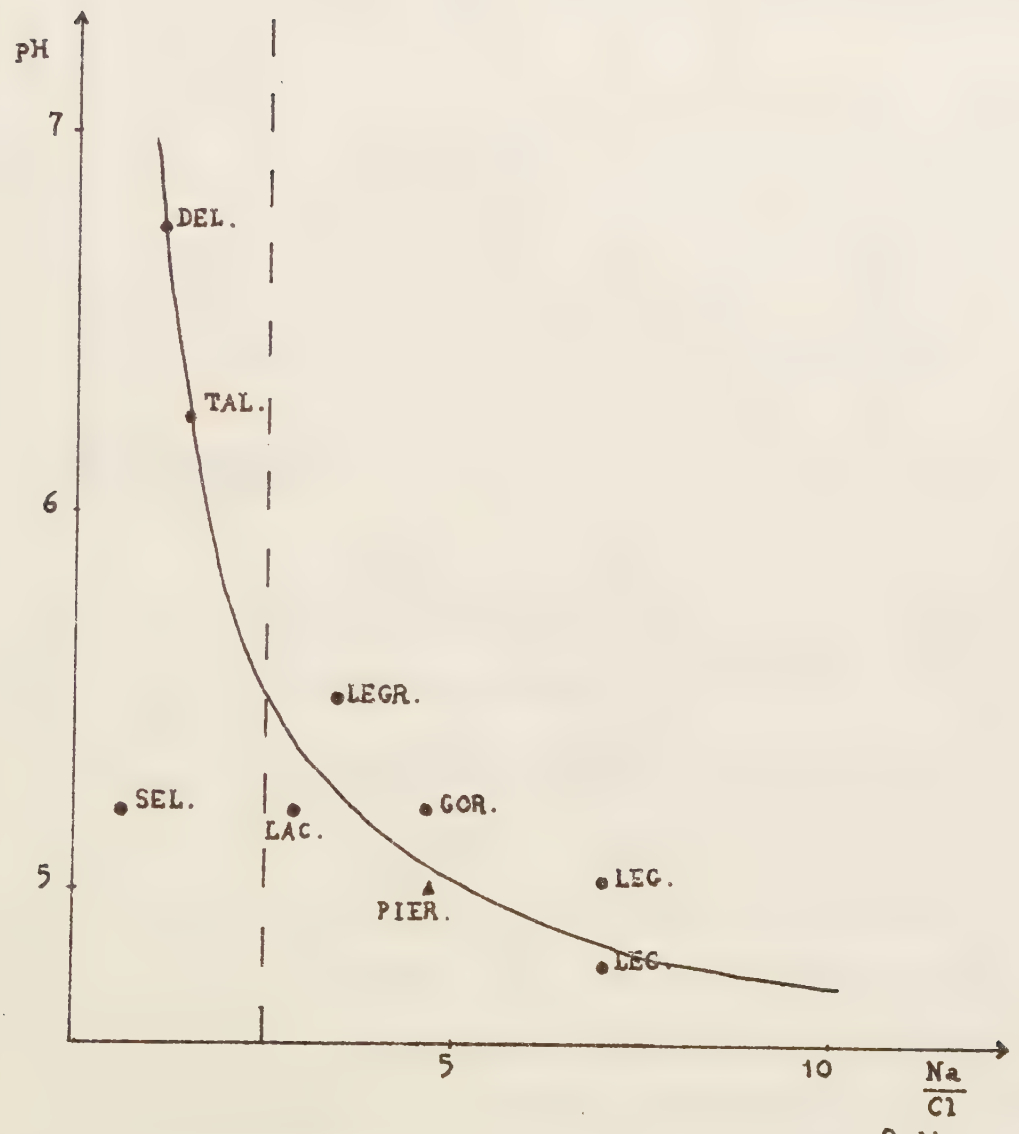


Fig. 1 Relation entre le pH minimum et le rapport $\frac{\text{Sodium}}{\text{Chlore}}$ urinaire

d) Potassium :

Les excrétions potassiques sont au début de l'ordre de 20 à 50 µEq/mn, avec un rapport $\frac{Na}{K}$ voisin de 1, sauf dans deux cas où il est franchement abaissé pour des raisons très particulières : (LEC., deshydratation avec hypovolémie ; LAC., transplantation rénale ayant subi une ischémie prolongée et deshydratation réduite par hémodialyse).

Après perfusion l'excrétion potassique n'augmente franchement (plus du double) que dans deux cas : GOR. et LEC. Si l'on tient compte des variations de la clearance, une augmentation un peu moins forte se produit dans les observations LAC et LEG.

II) CORRELATIONS :

A partir de l'analyse des résultats des différentes épreuves que nous avons pratiquées, un certain nombre de corrélations peuvent être établies entre le pH urinaire et différents paramètres.

1) pH urinaire et excrétion chlorurée sodique

Dans toutes les épreuves de perfusion sulfatée que nous avons considérées comme positives en ce qui concerne l'abaissement du pH (GOR., LEG., LAC., LEC., LEGR.) nous constatons que la perfusion a induit une dissociation importante des chloruries qui sont basses par rapport aux natriuries. Au contraire dans les 2 cas négatifs (DEL. et SEL.) la dissociation chlore-sodium était faible.

La valeur minimum atteinte par le pH urinaire parait également liée au rapport $\frac{Na}{Cl}$. La figure 1 montre cette relation et suggère sa nature exponentielle. Seul le point SEL. est nettement en

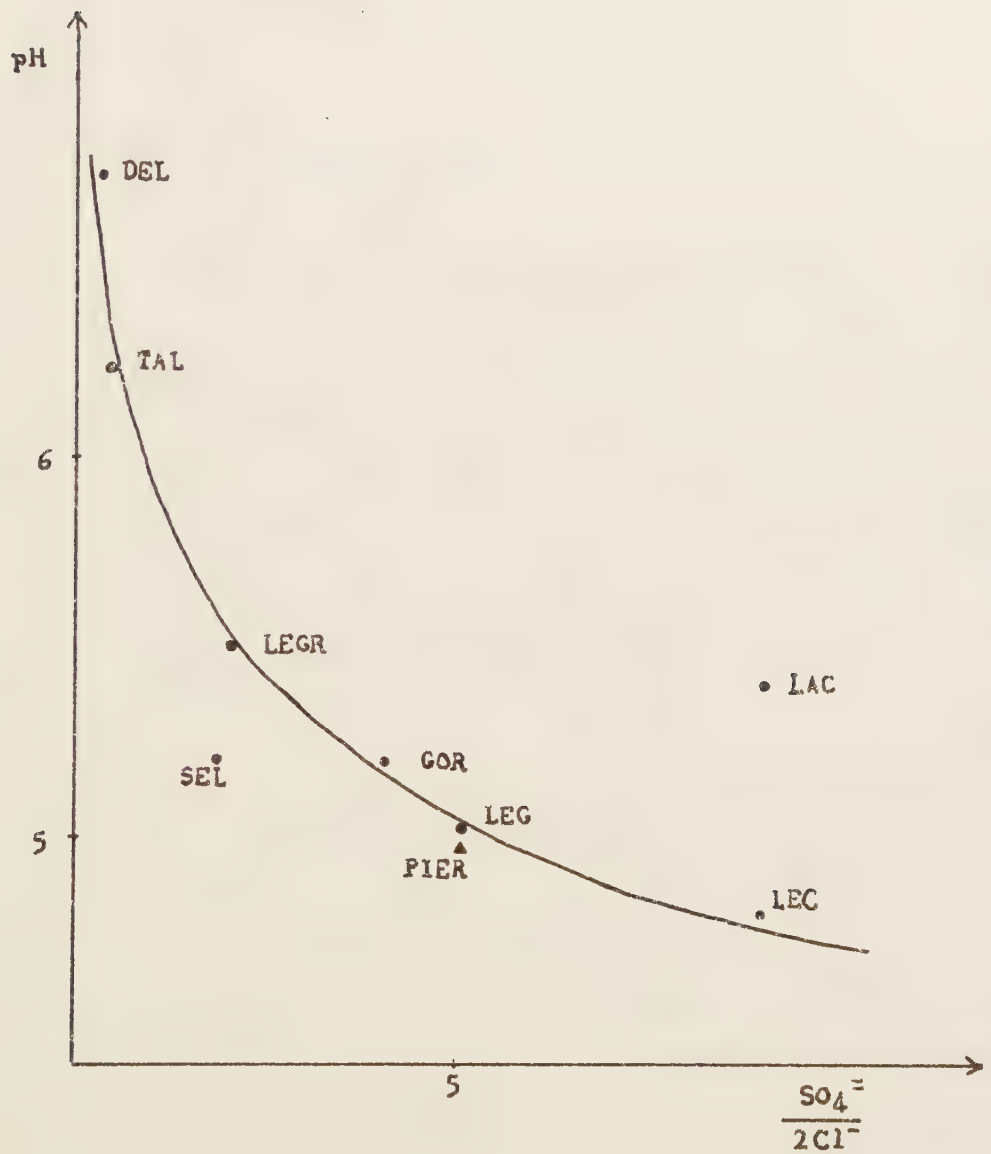


Fig: 2 Relation entre le pH minimum et le rapport $\frac{SO_4^=}{2\,Cl^-}$

dehors de la courbe. Cependant on ne peut établir de corrélation absolue, les courbes du pH urinaire et du rapport $\frac{Na}{Cl}$ en fonction du temps n'évoluant pas toujours dans le même sens.

Bien que cela ne soit pas constant, le pH urinaire parait surtout bas dans les cas où la réabsorption tubulaire du sodium, jugée sur les natriuries, est forte.

2) pH urinaire et Sulfaturie :

Il n'y a pas de corrélation stricte entre les modifications du pH et l'évolution de la sulfaturie en elle-même. Cependant, dans 4 cas positifs, le pH atteint son minimum à la période pendant laquelle le rapport $\frac{\text{débit des sulfates}}{\text{clearance de la créatinine}}$ est maximum.

Par contre, ainsi que le montre la figure 2, la valeur minimum atteinte par le pH paraît liée au rapport $\frac{SO4}{2xCl}$, ce qui d'ailleurs n'est qu'une autre façon de présenter la courbe du pH minimum en fonction du rapport $\frac{Na}{Cl}$.

3) pH urinaire en Phosphaturie :

Ainsi que la montre la courbe du pH minimum en fonction du rapport $\frac{\text{débit des phosphates}}{\text{clearance de la créatinine}}$ (fig. 3), il existe une relation linéaire entre ces deux paramètres : le pH descend d'autant plus bas que l'excrétion des tampons phosphatés est plus faible. Par contre il n'existe pas de corrélation entre le delta-pH et le taux des phosphates.

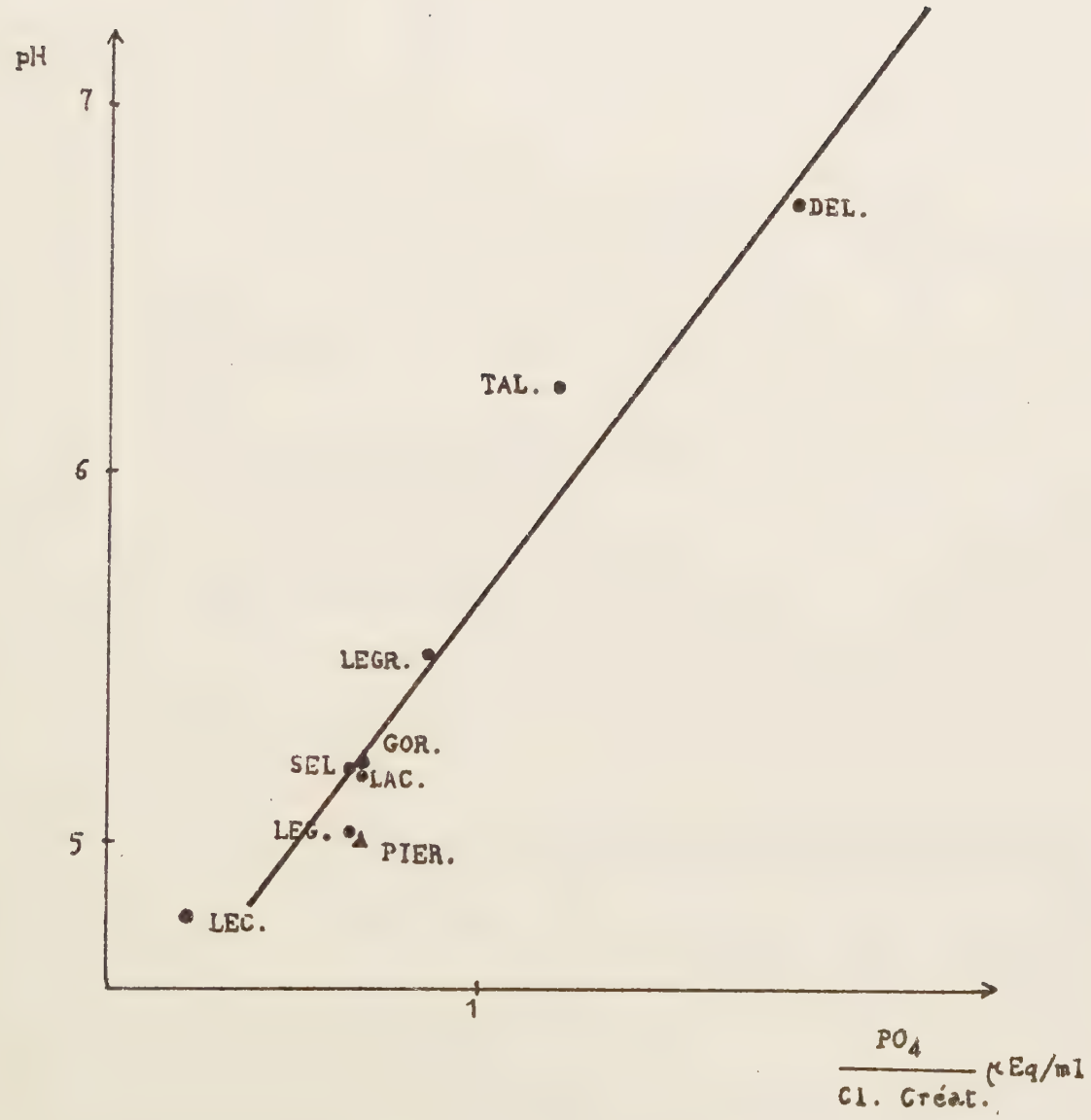


Fig. 3 Relation entre le pH minimum et le rapport $\frac{PO_4}{\text{Clear. Créatinine}}$

Cette limitation du pH urinaire par le taux des excrétions phosphatées par néphron parait valable à l'intérieur d'un intervalle de pH très étendu, de 4,8 à 6,74. Ceci pourrait paraitre surprenant compte tenu du pK_2' des phosphates (6,8). En fait ces derniers ne sont pas les seuls anions tampons de l'urine et, surtout dans la partie inférieure de l'intervalle, d'autres systèmes tampons (44,32), notamment la créatinine, de pK' plus faibles jouent un rôle non négligeable. Comme les phosphates ces autres systèmes tampons, créatinine par exemple, existent à des concentrations importantes par millilitre de filtrat à la reprise de la diurèse.

Seul le cas LEC. qui a un taux de phosphates urinaires normal atteint le minimum physiologique.

4) pH urinaire et Kaliurie :

La perfusion de sulfate n'entraine une majoration très marquée de la kaliurie que dans les cas où le pH atteint ses valeurs les plus basses. Baisse du pH et pertes potassiques évoluent alors de façon parallèle.

5) pH urinaire et équilibre acido-basique plasmatique :

Nous avons déjà montré (p. 46) que les variations du pH urinaire se sont effectuées en dehors de toute modification de l'état acido-basique antérieur.

L'existence d'une acidose métabolique compensée ou non n'est pas indispensable à l'effet de la perfusion de sulfates : les deux tests négatifs étaient en acidose, deux des tests positifs avaient un équilibre acido-basique normal.

6) pH urinaire et fonctions rénales globales :

Seule l'observation LEC. ne concernait pas une néphropathie tubulo-interstitielle : les fonctions rénales étaient les meilleurs ; l'abaissessement du pH a été important ; le pH minimum atteint fut 4,8 très proche des minima physiologiques

Tous les autres cas concernaient des reprises de diurèse au cours de l'évolution d'une néphropathie tubulo-interstitielle. Il n'y a pas de correlation nette entre le caractère positif ou négatif du test et le niveau de la clearance de la créatinine. En effet des reins sévèrement touchés, avec clearances inférieures ou égales à 10 ml/mn, se montrent capables d'abaisser le pH urinaire autour de 5.

- - - - - - -

DISCUSSION

Les résultats rapportés démontrent qu'à la phase de la reprise de diurèse des néphropathies tubulo-interstitielles aigües une perfusion de sulfate neutre de sodiumpermet d'abaisser le pH urinaire très notablement en dessous des valeurs spontanément atteintes. Cet abaissement du pH dépend étroitement du niveau des excrétions sodées et chlorées :

- Lorsque les natriuries et les chloruries sont très faibles, témoignant d'une forte réabsorption tubulaire du sodium, ou que les chloruries sont très inférieures aux natriuries, l'introduction dans la lumière tubulaire de quantités importantes, tout au moins par millilitre de plasma filtré, d'un anion peu réabsorbable tel que le sulfate, est suivie d'un abaissement du pH des urines d'environ 0,50 unités.

- Au contraire lorsque les excrétions sodées et chlorées sont fortes et non dissociées, une telle variation ne se produit pas.

Le pH minimum atteint est d'autant plus bas que la charge en tampons, notamment phosphatés, est, par millilitre de plasma filtré, plus faible.

Ces modifications observées au cours de la perfusion sulfatée se produisent même en l'absence d'acidose plasmatique et n'ont pas été provoquées par des modifications de l'équilibre acido-basique qui est resté stable pendant l'épreuve. Elles sont d'autre part indépendantes de l'état des fonctions rénales. Cependant il

n'est pas douteux que plus celles-ci sont touchées plus les conditions particulières de composition des urines permettant l'abaissement du pH sont difficiles à obtenir.

Par quel mécanisme la perfusion de sulfate agit-elle? Nous croyons possible d'interpréter la baisse du pH de certains de nos malades comme l'illustration des faits déjà démontrés par de nombreux auteurs sur le rein normal de l'homme, du chien (2) ou du rat (9) : lorsque le principal anion lié au sodium est peu diffusible le gradient électrique trans-tubulaire provoqué par la réabsorption sodée se trouve majoré, permettant ainsi une sortie accrue de cations, H^+ ou K^+.

La faible diffusibilité de l'anion $SO_4^=$ est-elle dans nos observations la seule cause de l'abaissement du pH ? La perfusion sulfatée réalise une charge osmotique notable chez les insuffisants rénaux étudiés. Or l'on sait que la diurèse osmotique abaisse le pH urinaire et augmente l'acidité titrable et l'ammoniurie, tant chez le sujet sain (43) que lors de la reprise de la diurèse des néphropathies tubulo-interstitielles (7). Ce mécanisme peut être exclu chez nos malades car nous n'avons constaté d'augmentation nette de l'acidité titrable et de l'ammoniurie que dans un cas où le pH n'a pas baissé.

Ainsi nous observons, au moins chez trois malades, une réponse de type normal après perfusion sulfatée, démontrant que la cellule tubulaire n'était pas incapable d'augmenter le gradient d'ions H^+ libres trans-tubulaires jusqu'à un niveau assez élevé.

Peut-on pour autant considérer que le tubule rénal est dans ces cas normal sur ce plan? Nous n'en apportons pas lapreuve, d'autant moins que la valeur minimum atteinte par le pH reste supérieur aux , 4,6 -4,8 considérés comme les minima physiologiques.

Néanmoins, bien qu'ils ne constituent pas en eux même une démonstration, trois arguments méritent d'être discutés car ils peuvent dans une certaine mesure expliquer la limitation du pH;

I) Rien ne prouve que la réabsorption sodée est chez nos malades à son niveau maximum comme elle l'est dans les conditions expérimentales de BANK et SCHWARTZ par exemple (2),où les chiens ont été soumis à une restriction saline stricte. Or du niveau de la réabsorption sodée dépend la valeur du gradient transtubulaire finalement établi, CLAPP, RECTOR et SELDIN l'ont nettement démontré (9).

2) Le taux d'excrétion des tampons par millilitre de plasma filtré est dans ces trois cas très élevé et peut représenter un facteur limitant dans la baisse du pH.

3) Aucun de ces malades n'était en grande acidose et par conséquent l'acidification de l'urine n'était pas stimulée au maximum.

Ces trois éléments susceptibles de limiter la baisse du pH, réabsorption sodée non maximum, abondance de tampons urinaires, absence d'acidose importante ne sont jamais réunis à la fois dans les travaux expérimentaux qui servent de référence quant au minima physiologiques du pH.

D'autre part nous constatons dans notre étude que les échecs de la perfusion sulfatée se sont justement produits chez les malades qui avaient les réabsorptions sodées les plus faibles et les tampons les plus hauts, il s'agit là de la situation métabolique habituellement rencontrée à la phase de la reprise de la diurèse des tubulopathies.

Il est d'ailleurs bien connu (23) que le pH tend à s'abaisser à mesure que s'améliorent les fonctions rénales. Ce fait est peut être lié à l'amélioration en elle-même des fonctions rénales mais parallèlement on observe une atténuation de la diurèse sodée obligatoire et de l'élévation de la phosphaturie secondaire à l'anurie.

Exceptionnellement les conditions biologiques sont différentes et le pH est bas : notre observation PIER. qui se trouvait spontanément, le jour même de la reprise de la diurèse, dans des conditions simulant une perfusion de sulfate et dont le pH était à 5 en est un exemple typique.

Faut-il vraiment opposer de façon radicale le comportement du rein des tubulopathies aigües vis à vis du pH à celui du rein sain ou du rein de l'insuffisance rénale fonctionnelle dont notre malade LEC. est un exemple et chez lequel le pH est descendu jusqu'à 4,8 ? En fait ce sont les conditions urinaires qui nous semblent surtout distinctes et nous suggérons que le maintien d'un pH urinaire élevé en dépit d'une acidose métabolique menaçante ou franche, anomalies constatées par tous les auteurs (17, 23, 24, 44) lors de la reprise de la diurèse après anurie, peut être interprétée en fonction de la composition particulière des urines à cette période et non en fonction

d'éventuelles anomalies organiques de la cellule tubulaire (perte du gradient normal d'ions H^+).

La démonstration absolue de cette théorie ne pourrait être apportée que par l'étude du pH urinaire après perfusion de sulfate de sodium chez des malades que l'on aurait deshydratés et débarrassés de leurs tampons par des hémodialyses répétées et mis en acidose par une charge acide ne comportant pas de chlore.

Même en l'absence de cette preuve nos résultats permettent de distinguer le pH urinaire élevé des reprises de diurèse du trouble apparemment analogue rencontré dans certaines tubulopathies congénitales où la cellule tubulaire se montre incapable d'acidifier l'urine en-dessous de 6,2. La perfusion de sulfate donne dans cette affection des résultats tantôt positifs (12, 29) tantôt négatifs (36, 38, 42, 44).

Les études les plus récentes du fonctionnement tubulaire à la phase de reprise de la diurèse des néphropathies tubulo-interstitielles (11, 23, 24) apportent un faisceau convergent d'arguments qui tendent à faire discuter de plus en plus le concept classique de tubulopathie.

La possibilité d'observer des débits d'ions H^+ de l'ordre de 2 à 4 µEq par millilitre de plasma filtré, c'est-à-dire très supérieurs à la normale (23), l'absence de limitation à la sortie des ions H^+ sous forme d'acidité titrable lors des perfusions de phosphates accepteurs de protons (24), l'absence de preuves anatomiques formelles sont autant de constatations difficilement compatibles avec la notion de nécrose tubulaire.

Aussi estimait-on possible d'intégrer la physiopathologie des reprises de diurèse des néphrites dites "tubulo-interstitielles aigües" dans le cadre plus général des mécanismes invoqués dans la théorie dite du "néphron sain" de PLATT et BRICKER". Cependant la notion classique de la perte du gradient normal des ions H^+ libres entre la cellules et lalumière tubulaire apportait à l'application de cette théorie à cette situation pathologique des restrictions évidentes que nos résultats semblent avoir partiellement levées.

Ainsi il parait légitime de considérer la quasi totalité des anomalies urinaires qui marquent la reprise de la diurèse après néphropathie anurique comme la conséquence d'une situation particulière où un nombre limité, mais croissant, de néphrons intacts, ont à éliminer une forte charge osmotique délivrée par un plasma pathologique.

- - - - - - -

CONCLUSIONS

Lors de la phase de reprise de diurèse des néphropathies tubulo-interstitielles aigües, il est habituel de constater un pH urinaire variable mais relativement élevé, constamment supérieur, compte tenu de l'acidose métabolique plasmatique, aux valeurs notées chez le sujet sain soumis à une charge acide ou rencontrées au cours de beaucoup de néphropathies chroniques. Cette anomalie peut être imputée soit aux lésions rénales propres à l'affection, soit à la composition du plasma et des urines caractéristiques de cette période, soit à l'association de ces deux facteurs. L'étude des effets d'une perfusion de sulfate de sodium sur le pH urinaire a pour but de tenter d'apporter quelques éclaircissements que le mécanisme physiopathologique en cause.

Chez 8 malades nous avons réalisés une épreuve comportant la perfusion en 180 minutes de 400 ml de $Na_2 SO_4$ à 108 milliMoles par litre ; les valeurs du pH urinaire, de l'excrétion globale des ions H^+ et des électrolytes plasmatiques et urinaires au cours de différentes périodes suivant la perfusion ont été comparées à celles d'une période témoin précédant le test.

En l'absence de modification de l'équilibre acido-basique plasmatique et quel que soit le degré du déficit rénal, apprécié par la clearance de la créatinine, la perfusion sulfatée a entrainé chez 5 malades une baisse du pH urinaire. L'abaissement maximum a été de 0,8 unité, l'abaissement moyen de 0,6 ; le pH minimum atteint fut 4,8;

La baisse du pH est accrue par l'intensité de la réabsorption tubulaire du sodium jugée sur les natriuries ; elle exige l'abaissement relatif des chloruries par rapport aux natriuries ; les valeurs les plus basses sont obtenues lorsque le rapport systèmes tampons phosphatés sur clearance de la créatinine est faible. L'effet est négligeable ou nul lorsque les urines sont riches en chlore, en sodium et en tampons phosphatés.

Ces faits démontrent que dans de telles circonstances la perfusion d'un sel de sodium lié à un anion peu diffusible (SO_4) et sans effet tampon est susceptible de favoriser le transfert, vraisemblablement passif, des ions H^+ de la cellule tubulaire vers la lumière pour peu que la réabsorption sodée soit pour une raison quelconque stimulée au maximum. Cette constatation plaide contre l'hypothèse d'un pH urinaire maintenu élevé et fixe du fait d'une éventuelle lésion tubulaire aigüe.

Les conditions expérimentales de la perfusion sulfatée sont spontanément réalisées à la phase initiale de la reprise de la diurèse lorsque la sulfatémie est très élevée. Le pH urinaire est effectivement à ce stade d'autant plus bas que les chloruries et les natriuries sont plus faibles pour une quantité donnée de tampons présents dans l'urine.

A la lumière de ces constatations il parait légitime de rattacher le maintien d'un pH urinaire élevé en dépit d'une acidose métabolique, trait caractéristique de la reprise de diurèse des tubulopathies aigües, à la conséquence sur le fonctionnement tubulaire de la composition particulière des urines : élimination obligatoire de chlore et de sodium du fait de la diurèse osmotique et forte concentration en anions tampons, accumulés dans le plasma pendant la période anurique.

Ces conclusions, en accord avec les études déjà effectuées sur l'excrétion rénale des ions H^+ dans les mêmes circonstances et notamment lors de perfusions phosphatées, plaident en faveur de la théorie dite du "néphron sain" qui assimile la reprise de diurèse des tubulopathies aigües à la mise en jeu d'un nombre progressivement croissant de néphrons qualitativement normaux, mais soumis à une charge osmotique forte et perfusés par un plasma pathologique.

- - - - - - - - -

Vu, le Président de Thèse :

H. BOUR

Vu, le Doyen de la Faculté

G. BROUET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1) BANK N. The effect of buffer loading upon ammonium excretion in the dog. J. Clin. Invest. 1961, 40, 573.

2) BANK N. and SCHWARTZ W.B. The influence of anion penetrating ability on urinary acidification and the excretion of titratable acid. J. Clin. Invest. 1960, 39, 1516

3) BERGLUND F. and SÖRBO B. Turbidimetric analysis of inorganic sulfate in serum plasma and urine. Scand. J. Clin. Lab. 1960, 12, 147

4) BRICKER N.S., MORRIN P.A.F. and KIME S.W. The pathologic physiology of chronic Bright's disease. An exposition of the "intact Nephron hypothesis". Amer. J. Med. 1960, 28, 77

5) BRIGGS A.P. Some applications of the calorimetric phosphate method. J. Biol. Chem. 1924, 59, 255

5 bis) BRUN C. and MUNCK O. Lesions of the kidney in acute renal failure following shock. Lancet, 1957, 2, 603

6) BULL G.M. Osmotic diuresis in acute tubular necrosis (in Modern views on the secretion of urine , 1 vol.,Londres,1956 Churchill Ed.)

7) BULL G.M., JOEKES A.M. and LOWE K.G. Renal functions studies in acute tubular necrosis. Clinical Science 1950, 9, 379

8) BYWATERS E.G.L. and BEALL D. Crush injuries with impairment of renal function. Brit. Med. J. 1941, 1, 427

9) CLAPP J.R., RECTOR F.C. and SELDIN D.W. Effect of unreabsorbed anions on proximal and distal transtubular potentiels in rats. Amer. J. Physiol. 1962, 202, 781

10) DAUSON H. and DANIELLI J.F. The permeability of natural membranes. Cambridge, Cambridge Univ. Press, 1952, 152

11) DE LUNA M.B., METCALFE GIBSON A. and WRONG O. Urinary excretion of hydrogen ion in acute renal failure. Nephron, 1964, 1, 3

12) de WARDENER H.E. The kidney (1 vol. Londres 1963 Churchill Ed.)

13) ELKINTON J.R. and DANOWSKI T.S. The body fluids. 1 vol. Baltimore 1955 Williams and Wilkins Ed.

14) ELKINTON J.R., HUTH E.J., WEBSTER G.D. and CANCE R.A. The renal excretion of hydrogen ion in renal tubular acidosis. I. Quantitative assessment of the response to ammonium chloride as an acid Load. Amer. J. Med. 1960, 29, 554.

15) EPSTEIN F.H., KLEEMAN C.R., LAMDIN E. and RUBINI M.F. Studies of the anti diuresis of quiet standing upon electrolyte an acid-base excretion during sulfate duresis. J. Clin. Invest. 1956, 35, 308.

16) FRANKLIN SS. and MERRILL J.P. Acute renal failure. New Engl. J. Med 1960, 262, 711

17) HALL P.W. Factors limiting hydrogen ion excretion in renal disease. J. Laboratory Clin. Med. 1961, 58, 223

18) KOEFOED-JOHNSEN V. and USSING H.H. The nature of the Frog skin potential. Act. Physiol. Scand. 1958, 42, 298.

19) LATNER A.L. and BURNARD E.D. Idiopathic hyperchloremic renal acidosis of infants (nephrocalcinosis infantum) Quart. J. Med. 1950, 43, 285

20) LAUSON H.D. and THOMPSON D.D. Effects in dogs of decrease in glomerular filtration rate o cation excretion during intra-venous administration of unreabsorbable anions. Amer. J. Physiol. 1958, 192, 198.

21) LEGRAIN M., BROYER P. et PIGNARD P. Etude de l'élimination rénale des ions H^+ à la phase de la reprise de la diurèse des tubulopathies aigües. J. Urol. Nephrol. 1963, 69, 660.

22) LEGRAIN M., FOURNET P.C., PIGNARD P. et MEYER P. Rôle joué par les anions plasmatiques dans l'excrétion rénale des ions H^+ à la reprise de la diurèse des néphropathies tubulo-interstitielles aigües. J. Urol. Néphrol. 1965, 71, 741

23) LEGRAIN M. et PETROVER M. La reprise de diurèse des néphrites tubulo-interstitielles aigües. Les Actualités Néphrologiques, Hôpital Necker P.224 (Flammarion Paris 1965)

24) LEGRAIN M., FOURNET P.C. et PIGNARD P. Etude des effets d'une perfusion de phosphates de sodium sur l'excrétion rénale des ions H^+ à la reprise de la diurèse des néphropathies tubulo-interstitielles aigües. Néphron 1965, 2, 159

25) LOWE K.G., MOODIE G. and THOMPSON M.B. Glycosuria in acute tubular necrosis. Clin. Science 1954, 13, 187

26) LUCKE B. Lower nephron nephrosis. Milit. Surg. 1946, 99, 371

27) MERONEY W.H. and RUBIN M.E. Kidney function during acute tubular necrosis, clinical studies and a theory. Metabolism 1959, 8, 1

28) MERRILL J.P. Kidney disease : acute renal failure. Ann. Rev. Med. 1960, 11, 127.

29) MORRIS R.C., PIEL C.F. and AUDIOUN E. Effects of sodium phosphate and sulfate on renal acidification in two patients with renal tubular acidosis. Pediatrics 1965, 36, 899.

30) NUTBOURNE D.M. and De WARDENER H.E. The effect of a water diuresis on the urinary excretion of H^+ in man. Clin. Science 1961, 20, 63.

31) OLIVER J., Mac DOWELL H. and TRACY A. The pathogenesis of acute renal failure associated with traumatic and toxic injury. Renal ischemia, nephrotoxic damage and the ischemuric periode. J. Clin. Invest. 1951, 30, 1305.

32) PITTS R.F. Physiology of the kidney and body fluids. 1 vol. Year book, Chicago 1965, p. 243.

33) PLATT R. Renal failure. Lancet, 1951, 1, 1239.

34) RAPOPORT S. and WEST C.D. Ionic antagonism, effect of various anions in chloride excretion during osmotic diuresis in the dog. Amer. J. Physiol. 1950, 162, 668.

35) RECTOR F.C., SELDIN D.W., ROBERTS A.D. and COPENHAVER J.H. Relation of ammonia excretion to urine pH. Amer. J. Physiol. 1954, 179, 353.

36) REINOLDS T.B. Observations on the pathogenesis of renal tubular acidosis. Am. J. Med. 1960, 25, 503.

37) RICHET G., ALAGILLE D.NEZELOFF C. et MERY J.P. Physiopathologie et pathogénie des anuries hémolytiques du post-abortum. J. Urol. Paris 1956, 62, 556.

38) ROYER P., LESTRADET H., NORDMANN R., MATHIEU H. et RODRIGUEZ SORIANO J. Etude sur 4 cas d'acidose tubulaire chronique idiopathique avec hypocitraturie. Sem. Hop. Paris 1962, 38, 808.

39) SCHIESS W.A., AYER J.L., LOTSPEICH W.D., PITTS R.F. The renal regulation of acid base balance in man II Factors affecting the excretion of titratable acidity by the normal subject. J. Clin. Invest. 1948, 27, 57.

40) SCHWARTZ W.B., JENSON R.L., and RELMAN A.S. Acidifcation of the urine and increased ammonium excretion without change in adic-base equilibrium : sodium reabsorption as a stimulus to the acidifying process. J. Clin. Invest. 1955, 34, 673.

41) SCHWARTZ W.B., HALL P.W., HAY R.M. and RELMAN A. On the mecanism of acidosis in chronic renal disease. J. Clin. Invest. 1959, 38, 39

42) SELDIN D.W., RECTOR F.C., PORTWOOD R., CARTER N. Pathogenesis of hyperchloremic acidosis in renal tubular acidosis. Proc. 1 St Int. Congr. Nephrol. Geneve-Evian 1961 p. 725.

43) STEINMETZ P.R. and BANK N. Effects of acute increase in the excretion of solute and water on renal acid excretion in man. J. Clin. Invest. 1963, 42, 1142.

43 bis) TOBIAN G., Mc LAUGHLIN R.F., and HOFFER J. Endogenous creatinine clearance valuable clinical test of glomerular filtration and pronostic guide in chronic renal disease. New. Engl. J. Med. 1962, 266, 317.

44) WRONG O. and DAVIES H.E.F. The excretion of acid in renal disease. Quart. J. Med. 1959, 28, 259.

- - - - - - - -

agemp
EDITIONS
40 R. Pascal
PARIS 13e
TELEPHONE
535 : 18—93
535 : 18—62